

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SUELEM KLUCONSKI DE CAMPOS

**AVALIAÇÃO DE SELENOÉSTERES COMO DOADORES ACILA
IRREVERSÍVEIS EM REAÇÕES DE RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA**

CURITIBA

2017

SUELEM KLUCONSKI DE CAMPOS

**AVALIAÇÃO DE SELENOÉSTERES COMO DOADORES ACILA
IRREVERSÍVEIS EM REAÇÕES DE RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Química Orgânica, no curso de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Piovan
Coorientador: Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira

CURITIBA

2017

Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

C198a

Campos, Suelem Kluconski de

Avaliação de selenoésteres como doadores acila irreversíveis em reações de resolução cinética enzimática / Suelem Kluconski de Campos. – Curitiba, 2017.

124 f. : il. color. ; 30 cm.

Dissertação - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2017.

Orientador: Leandro Piovan – Coorientador: Alfredo Ricardo Marques Oliveira.

Bibliografia: p. 79-86.

1. Cinética enzimática. 2. Síntese orgânica. 3. Selenoésteres. 4. Lipases.
I. Universidade Federal do Paraná. II. Piovan, Leandro. III. Oliveira, Alfredo Ricardo Marques. IV. Título.

CDD: 572.744

Bibliotecário: Elias Barbosa da Silva CRB-9/1894

TERMO DE APROVAÇÃO

**AVALIAÇÃO DE SELENOÉSTERES COMO DOADORES ACILA
IRREVERSÍVEIS EM REAÇÕES DE RESOLUÇÃO CINÉTICA
ENZIMÁTICA**

por

SUELEM KLUCONSKI DE CAMPOS

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre no Programa de Pós-Graduação em Química,
pela Comissão Examinadora composta por:

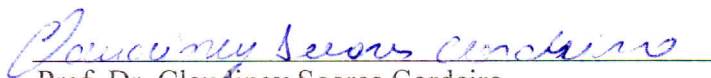
Orientador:



Prof. Dr. Leandro Piovan
Dep. de Química – UFPR



Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP



Prof. Dr. Claudiney Soares Cordeiro
Dep. de Química – UFPR

Curitiba, 14 de junho de 2017.

AGRADECIMENTOS

À graça de Deus que sempre me alcançou, me protegeu, e me direcionou para os caminhos da fé. Graças ao seu amparo, sempre tive força e resiliência para superar todas as lutas em minha vida, me tornando a pessoa que sou.

Ao Prof. Dr. Leandro Piovan pelo acolhimento em seu laboratório de pesquisa me concedendo a oportunidade de realização do mestrado, pela orientação e por todas as contribuições para este trabalho, pela confiança, ao incentivo, amizade e conversas nos bares. Ao Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira por sempre estar bem disposto e disponível para me ajudar no laboratório e por todos os ensinamentos transmitidos.

À minha família do laboratório LaSQuE pela convivência diária e por todas as contribuições em qualquer situação, as quais foram fundamentais para a minha evolução e formação científica. Ao Thiago Sabino da Silva, pela ideia e incentivo para iniciar esse projeto, por todo ensinamento, discussões e contribuições valiosas, pela amizade e parceria. Ao “china véia” Rodolfo pelas contribuições na síntese dos disselenetos, artigos e por todas as conversas. À Juliana por sua prontidão para me auxiliar e pela parceria no pilates e boxe. À Pamela pelas valiosas contribuições nos seminários, pelos tempos de “metagenômica” e pela amizade dentro e fora do laboratório. À Mara por ser a mãezona do grupo. À Mariana pela parceira no mestrado. Ao João Pedro pela parceria e prontidão em ajudar, pelas besteiras e risadas. Ao Jonas, por todas as contribuições ao trabalho e pelas deliciosas banoffs. Ao Kelvin que sente saudade de nós o tempo todo. Ao Mateuzinho, à Martha, ao Murilo e ao Bruno. Ao Murilo Mello pela primeira síntese no lab. Aos agregados, Valmir, Otávio e a todos que um dia passaram tomar um café na síntese.

Às meninas da “Pensão do limão”: Michely, Morgana e Sandy que são a minha família aqui em Curitiba. Depois que chegaram lá em casa a tornaram um lar, um espaço reservado para amizade, conselhos, estudos, jogos, cervejas e caipiras geladas, jantares e almoços com muito mais sabor e muita parceria para o que der e vier. Ao Seu José e Eilice que também me acolheram na casa deles. À Cris, Luci, Bia, Vanessa, Dani e Sandra pela companhia enquanto moravam comigo.

À minha família pelo apoio e por estar sempre do meu lado, em especial a minha mãe Nadir, pai Jair, aos meus irmãos: Ivan, Edi (*in memorian*), Cezar e Dayane e meus padrinhos.

À família que a vida me deu, pelo acolhimento e presença, Maria Celeste, Divo, Valdinei, Josiane, Simone, Elton, Kauana e aos pequenos Rafaella, Gregório e meu anjo afilhadinho Miguel Vidal.

Aos meus amigos de longa data que sempre estiveram presentes por mensagens, encontros e cafés. Em especial a Gislaine Terleski, Anni Silvestri, Larissa Berbel, Naiane Naidek, Sam Henich, Irineo Filho, Flávia Zanotto, Cristhian Oliveira.

Ao Prof. Dr. Giuliano César Clososki e ao Prof. Dr. Claudiney Soares Cordeiro pelo pronto aceite para avaliação desta dissertação e à Prof. Dra. Cristiane Pilissão e Prof. Dr. Francisco de Assis Marques pela avaliação do trabalho de qualificação.

À Prof. Dra. Nadia Krieger por todas as contribuições e ao pessoal do laboratório LTEB.

Ao Prof. Dr. Paulo H. G. Zarbin pela infraestrutura cedida e aos colegas Katia e Diogo pelo auxílio nas análises.

A todos os professores responsáveis pela minha formação acadêmica (UNICENTRO e UFPR).

A todos os colegas e funcionários do Departamento de Química da UFPR.

Ao Departamento de Química pela infraestrutura cedida e à UFPR, CAPES, CNPQ e Fundação Araucária pelo apoio financeiro.

*“Se é o medo que te move
não se mexa: fique onde está!
Se é o ódio que te inspira
não respire o ar viciado deste lugar.”*

Deserto Freezer- Humberto Gessinger

RESUMO

A obtenção de substâncias opticamente ativas empregando reações de resolução cinética enzimática é considerada uma estratégia bem estabelecida em síntese orgânica. Uma das principais abordagens é a transesterificação de álcoois quirais empregando lipases na presença de diferentes doadores acilas (ésteres enólicos, anidridos de ácidos, trihaloésteres, tióésteres). Apesar da ampla aplicação uma limitação importante é a possibilidade de reversibilidade da reação, dependendo da natureza do doador acila, que tem implicação direta no rendimento e nos valores de excesso enantioméricos das espécies envolvidas. Neste sentido, nesta dissertação selenoésteres foram avaliados como doadores acila em reações de resolução de álcoois empregando lipases como biocatalisadores. A fim de verificar se as lipases reconheceriam os selenoésteres como substratos/doadores acila, lipases comerciais foram avaliadas sendo que todas apresentaram atividade frente a estes compostos. Diferentes parâmetros como a estrutura química dos selenoésteres, diferentes nucleófilos, avaliação da razão doador acila/ substrato e da atmosfera de oxigênio na velocidade reacional, também foram avaliados. A maioria dos selenoésteres avaliados como doadores acila na reação do 1-feniletanol como nucleófilo, levou a obtenção dos compostos com altos excessos enantioméricos ($ee > 99\%$) apresentando alta razão enantiomérica ($E > 200$) de maneira irreversível. Pode-se notar uma tendência no aumento da velocidade da reação com o aumento da quantidade de doador acila empregado na reação, mas o aumento da velocidade da reação proporcionado pela atmosfera de oxigênio possibilitou o emprego de menores quantidades de selenoéster na reação em escala preparativa, facilitando o processo de purificação dos compostos opticamente ativos e do disseleneto transformado na reação. Além disso, alguns estudos preliminares de selenoésteres quirais nas reações catalisadas pela CAL-B foram avaliadas, e o selenoéster propanoselenoato de 1-feniletila (**7**) foi observado com alto excesso enantiomérico ($ee = 97\%$) e demonstrou ser uma rota promissora para a obtenção de disseleneteos quirais.

Palavras-chave: selenoésteres, lipases, resolução cinética enzimática.

ABSTRACT

The enzymatic kinetic resolution (EKR) is a well-established strategy for obtaining enantiomeric pure alcohols in organic synthesis. The main approach is the lipase-catalyzed transesterification and several acyl donors (enol esters, anhydrides, trihaloesters, thioesters) have been describing in literature to circumvent the unfavorable reaction equilibrium. In this context, we decided to evaluate selenoesters as new acyl donors in resolution of alcohols using lipases as biocatalysts. In order to verify if the lipases would recognize the selenoesters as substrates or acyl donors, some lipases were evaluated and all showed activity against these compounds, demonstrating a new example of catalytic promiscuity. Parameters like the structures of selenoesters and nucleophiles, acyl donor: substrate ratio and the oxygen atmosphere over the reaction velocity were evaluated. Most of the selenoesters evaluated as acyl donors in EKR of 1-phenylethanol led to the obtaining of the alcohol and the correspondent esters with a high enantiomeric excess (*e.e.* > 99%) and with a high enantiomeric ratio (*E* > 200). We also observed that in presence of an oxygen atmosphere the reaction rate increased, what allowed us to use a smaller acyl donor:substrate ratio in the preparative scale reaction, facilitating the purification process of the optically active compounds and the diorganoyl diselenide by-product. In addition, some preliminary studies of EKR of chiral selenoesters catalyzed by CAL-B were evaluated, and the selenoester Se-(1-phenylethyl) propaneselenoate (**7**) was observed with high enantiomeric excess (*e.e.* = 97%) proving to be a promising new route to obtaining chiral diselenides.

Keywords: selenoesters, lipase, enzymatic kinetic resolution

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Complementariedade entre um substrato e enzima proposto por Fischer. Adaptado de Vieira	18
Figura 2: Encaixe induzido entre o substrato e a enzima proposto por Koshland. Adaptado de Vieira	19
Figura 3: Regra dos três pontos de Ongston para um par de enantiômero genérico a) par de enantiômeros frente a um sítio ativo b) interação efetiva de apenas um dos enantiômeros. Adaptado de Solomons.	19
Figura 4: Representação das porções hidrofóbicas de uma enzima: a) encaixe favorecido de um enantiômero e b) encaixe desfavorecido de um enantiômero	20
Figura 5: Diagrama da variação de energia de uma reação de resolução cinética enzimática. Adaptado de Faber	22
Figura 6: Avaliação qualitativa das reações de RCE empregando o selenoéster 2 como doador acila onde em I é a reação padrão sem lipase e em II é a reação com 20 mg de CAL-B) a) 1 min de reação; b) 5 h de reação.....	41
Figura 7: Cromatogramas a) Racemato de 1-feniletanol 18 e acetato de 1-feniletila 18a ; b) Reação de resolução catalisada pela lipase CAL-B; c) Reação de resolução catalisada pela lipase <i>Rhizopus oryzae</i>	42
Figura 8: Gráfico da avaliação da influência do doador acila na velocidade reacional	47
Figura 9: Gráfico da avaliação da influência da atmosfera de gás oxigênio no meio reacional.....	51

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reações de hidrólise de triacilglicerídeos (direta) e esterificação do glicerol (inversa) mediada por lipases.	20
Esquema 2: Ciclo catalítico de reações mediadas por lipases. Adaptado de Faber	21
Esquema 3: Reação de hidrólise e transesterificação de álcoois com diferentes substituintes (M=médio e G=grande) catalisadas por lipases	24
Esquema 4: Competição entre o grupo abandonador e o álcool presente no meio pelo complexo acil-enzima, caracterizando na reversibilidade da reação	24
Esquema 5: Reação de acilação utilizando ésteres enólicos como doadores acila	26
Esquema 6: Resolução cinética enzimática do precursor do (S)-Atenolol empregando acetato de vinila como doador acila	26
Esquema 7: Reação de acetilação do álcool secundário bicíclico empregando anidrido acético como doador acila	27
Esquema 8: Emprego de anidrido succínico como doador acila nas reações de acetilação de álcoois.....	28
Esquema 9: Resolução cinética enzimática empregando o acetato de trifluoroetila como doador acila	29
Esquema 10: Emprego do éster ativado de oxima para obtenção do precursor de Ribavirina.....	30
Esquema 11: Reações de transesterificação utilizando tioéster como doadores acila	31
Esquema 12: Resolução cinética enzimática empregando o tioéster quiral como doador acila	31
Esquema 13: Primeiro exemplo da RCE de compostos de selênio via reação de transesterificação catalisada por lipase	32
Esquema 14: RCE de hidroxisselenetos via reação de transesterificação catalisada pela CAL-B	33
Esquema 15: Mecanismo de transformação de um selenoéster mediado por lipases.....	34
Esquema 16: Síntese dos selenoésteres 1-5 empregando anidridos de ácido e disselenetos de diorganófila.	37
Esquema 17: Mecanismo geral para a geração <i>in situ</i> de selenolatos para a obtenção de selenoésteres	38
Esquema 18: Síntese dos selenoésteres 6 e 7	38
Esquema 19: Metodologia adaptada para a síntese dos selenoésteres quirais	39
Esquema 20: Reação de transesterificação do 1-feniletanol (18) empregando selenoéster 2 como doador acila	40

Esquema 21: Efeito do átomo de cloro na reatividade do selenoéster explicado pelo grupo de saída no intermediário tetraédrico I	44
Esquema 22: Reação de transesterificação empregando acetato de benzila como doador acila	45
Esquema 23: Ponto de fusão do disseleneto transformado na reação enzimática	46
Esquema 24: Relação estequiométrica para as reações de RCE ideais empregando selenoésteres como doadores de acila	47
Esquema 25: Reação de RCE empregando selenoéster como doador acila sob atmosfera de O _{2(g)}	50
Esquema 26: Propostas do mecanismo de ação da lipase para a resolução do tiol	51
Esquema 27: Proposta de competição entre o selenol e álcool pelo resíduo de histidina	52
Esquema 28: Reação de RCE em escala preparativa	54
Esquema 29: Aplicação dos selenoésteres como doadores acila na RCE do 1-feniletanol 18 e a versátil possibilidade da recuperação dos disselenetos de diorganoíla correspondentes.	55
Esquema 30: Reação de transesterificação do selenoéster quiral empregando etanol como nucleófilo.....	55
Esquema 31: Previsão da enantiopreferência da CAL-B frente ao selenoéster quiral.....	56
Esquema 32: Reação de transesterificação empregando selenoéster quiral 7 como doador acila	57
Esquema 33: Etapa de acilação e deacilação com selenoésteres quirais como doadores acila em reações de RCE do 1-feniletanol	58
Esquema 34: Síntese do disseleneto de dibenzila (16).....	63
Esquema 35: Síntese dos selenoésteres 1-5	64
Esquema 36: Síntese do 1-feniletanol (18)	67
Esquema 37: Síntese do cloreto de 1-feniletila (45).....	67
Esquema 38: Síntese dos disselenetos 6 e 7	68
Esquema 39: Síntese do acetato de benzila (42).....	69
Esquema 40: Síntese do álcool primário (22).....	70
Esquema 41: Síntese do acetate de 2-fenilpropila (22a).....	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Reações de RCE do 1-feniletanol empregando diferentes lipases como biocatalisadores.....	40
Tabela 2: Reações de RCE avaliando a estrutura de selenoésteres como doadores acila	43
Tabela 3: Avaliação dos nucleófilos nas reações de RCE com o selenoéster como doador acila	48
Tabela 4: Métodos empregados para resolução cromatográfica dos compostos de interesse	78

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ΔG	Variação da Energia livre de Gibbs
$[\alpha]_D$	Rotação livre específica
δ	Deslocamento químico
Asp	Aspartato
Bn	Benzila
Bu	Butila
C	Conversão
CAL-A	Lipase A de <i>Candida antarctica</i>
CAL-B	Lipase B de <i>Candida antarctica</i>
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG	Cromatografia em fase gasosa
CRL	Lipase de <i>Candida rugosa</i>
d	Dupleto
DCC	Di-ciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
dd	Duplo dupleto
DIC	Detector de ionização de chamas
DMAP	4-dimetil-aminopiridina
E	Razão enantiomérica
e.e	Excesso enantiomérico
EM	Espectrometria de massas
Enz	Enzima
eV	Elétron-volt
GCL	Lipase de <i>Geotrichum candidum</i>
Glut	Glutamato
His	Histidina
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
m	Multiplete
Nu	Nucleófilo
Ph	Fenila
PPL	Lipase de pâncreas de porco
q	Quarteto
RCD	Resolução cinética dupla
RCE	Resolução cinética enzimática

RMIM	Lipase de <i>Rhizomucor miehei</i>
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Simpleto
Ser	Serina
sext	Sexteto
t	Tripleto
THF	Tetraidrofurano
TLIM	Lipase de <i>Thermomyces lanuginosus</i>
TMS	Tetrametilsilano

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1. QUIRALIDADE	17
1.2. INTERAÇÃO ENTRE ENZIMA E SUBSTRATO: RECONHECIMENTO E ENANTIOSSELETIVIDADE	18
1.3. LIPASES EM SÍNTESE ORGÂNICA	20
1.4. MECANISMO DE AÇÃO DAS LIPASES.....	21
1.5. RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA	22
1.6. RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA DE ÁLCOOIS QUIRAIS	23
1.7. DOADORES ACILA EMPREGADOS NA RCE DE ÁLCOOIS.....	25
1.7.1. Ésteres enólicos	25
1.7.2. Anidridos de ácido	27
1.7.3. Ésteres “ativados”	28
1.7.3.1. Trihaloésteres.....	28
1.7.3.2. Ésteres de oxima.....	29
1.7.3.3. Tioésteres.....	30
1.8. RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA DE COMPOSTOS DE SELÊNIO	32
1.9. SELENOÉSTERES: VERSATILIDADE E APLICAÇÃO COMO DOADORES ACILA	33
2. OBJETIVOS.....	36
2.2. OBJETIVO GERAL.....	36
2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
3.1. SÍNTESE DOS SELENOÉSTERES.....	37
3.2. REAÇÕES DE RESOLUÇÃO CINÉTICA CATALISADAS POR LIPASES	39
3.3. AVALIAÇÃO DAS ESTRUTURAS DOS SELENOÉSTERES NAS REAÇÕES DE RCE CATALISADAS PELA CAL-B.....	43
3.4. AVALIAÇÃO DA ESTEQUIOMETRIA (RAZÃO DOADOR ACILA/SUBSTRATO) NA VELOCIDADE DE REAÇÃO	46
3.5. ESCOPO DE SUBSTRATOS NAS RCE DOS ÁLCOOIS 18-22 EMPREGANDO O SELENOÉSTER (2) COMO DOADOR ACILA	48
3.6. INFLUÊNCIA DA ATMOSFERA DE OXIGÊNIO DO MEIO REACIONAL	50
3.7. REAÇÕES RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA EM ESCALA PREPARATIVA.....	52
3.8. REAÇÃO DE TRANSESTERIFICAÇÃO DE SELENOÉSTERES QUIRAIS CATALISADA PELA CAL-B	55
3.8.1. Resolução cinética dupla do selenoéster do álcool catalisada pela CAL-B.....	57

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	59
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	61
5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	61
5.2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	63
5.2.1. Síntese do disseleneto de dibenzila (16)	63
5.2.2. Purificação e caracterização dos disselenenets 13-15	63
5.2.3. Síntese, purificação e caracterização dos selenoésteres 1-5	64
5.2.4. Síntese e caracterização do 1-feniletanol (18).....	67
5.2.5. Síntese do cloreto de 1-feniletila (45)	67
5.2.6. Síntese e caracterização dos selenoésteres 6 e 7	68
5.2.7. Síntese e caracterização do acetato de benzila (42).....	69
5.2.8. Síntese e caracterização do álcool 22	70
5.2.9. Síntese do acetato de 2-fenilpropila (22a)	72
5.2.10. Caracterização dos compostos 18a-21b	72
5.3. REAÇÕES DE RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA.....	75
5.3.1. Reação de transesterificação do álcool 18 por lipases	75
5.3.2. Reação de transesterificação do álcool 18 por diferentes selenoésteres	75
5.3.3. Reação de transesterificação do álcool 18 com diferentes estequiometrias do selenoéster 2	75
5.3.4. Reações de transesterificação dos compostos 18-22 pela CAL-B.....	76
5.3.5. Reações de transesterificação do álcool 18 com o selenoéster 2 sob atmosfera de oxigênio.....	76
5.3.6. Reação de transesterificação do álcool 18 em escala preparativa.....	76
5.3.7. Reação de transesterificação do selenoéster 7 sob atmosfera de oxigênio com etanol como nucleófilo	77
5.3.8. Reações de transesterificação do selenoéster 7 sob atmosfera de oxigênio.....	77
5.4. RESOLUÇÃO CROMATOGRÁFICA DOS COMPOSTOS DE INTERESSE	78
6. REFERÊNCIAS	79
APÊNDICE A: ESPECTROS SELECIONADOS.....	87
APÊNDICE B: CROMATOGRAMAS SELECIONADOS.....	120

1. INTRODUÇÃO

1.1. QUIRALIDADE

Em estereoquímica, área da química que abrange o estudo do arranjo tridimensional das moléculas, a propriedade de um objeto em não sobrepor a sua imagem no espelho é chamada de quiralidade,¹ ou seja, quando uma molécula não é superponível a sua imagem especular é dita quiral e é caracterizada pela ausência de elementos de simetria.

A presença de um átomo de carbono com hibridização sp^3 ao qual estão ligados quatro substituintes diferentes confere assimetria a uma molécula e este carbono é chamado de centro estereogênico. Quando uma molécula quiral não é sobreponível à uma outra que é sua imagem especular, estas moléculas são chamadas de enantiômeros.² Além do carbono, centros estereogênicos podem ocorrer em outros átomos que possuam quatro substituintes distintos entre si tais como o silício, germânio, nitrogênio e enxofre. No entanto, outras características estruturais podem conferir a quiralidade a uma molécula, entre elas a restrição de rotação de ligação entre anéis aromáticos nos atropoisômeros, ou no caso dos alenos que possuem duas ligações duplas acumuladas em um sistema onde dois carbonos sp^2 estão ligados a um carbono sp central, sendo que se os substituintes nos carbonos sp^2 forem diferentes, o aleno será quiral.²

Enquanto os diastereoisômeros, que apresentam mais de um centro estereogênico, são estereoisômeros que não são enantiômeros e não são imagem especular um do outro. A presença de mais de um centro não implica necessariamente que o composto seja quiral, vale considerar os compostos meso, que possuem dois centros estereogênicos e impõe simetria a molécula. Os diastereoisômeros possuem propriedades físicas e químicas diferentes, como solubilidade e propriedades espectroscópicas. Por outro lado, essas propriedades são idênticas quando se compara um par de enantiômeros, sendo que estes se comportam de maneira distinta frente a luz polarizada ou em ambientes quirais. Neste caso, a interação de cada enantiômero pode levar a respostas distintas devido a formação de diastereoisômeros decorrentes destas interações.³

Exemplos de ambientes quirais onde enantiômeros podem apresentar comportamentos distintos são os receptores biológicos e enzimas. Para um fármaco quiral, por exemplo, a ação de cada enantiômero pode diferir nas propriedades farmacocinéticas (absorção, distribuição, biotransformação e excreção) e efeitos farmacológicos ou toxicológicos distintos.⁴ Além disso, substâncias empregadas como

agroquímicos, alimentícios e feromônios podem apresentar propriedades distintas entre seus enantiômeros.⁵

Além de funções distintas frente a alvos biológicos, os enantiômeros podem ser discriminados frente às enzimas e com isso, o alto nível de seletividade tem sido explorado fora dos organismos, como por exemplo, em laboratórios de pesquisa, onde, cada vez mais têm se tornado uma alternativa atraente para obtenção de compostos opticamente ativos.

1.2. INTERAÇÃO ENTRE ENZIMA E SUBSTRATO: RECONHECIMENTO E ENANTIOSELETIVIDADE

As enzimas são macromoléculas constituídas de *L*-aminoácidos ligados em ordem definida por meio de ligações peptídicas, e as interações covalentes, não-covalentes, hidrofóbicas e eletrostáticas entre os resíduos de aminoácidos nas cadeias laterais definem o arranjo molecular. Uma vez que os aminoácidos, com exceção da glicina, são moléculas quirais, a enzima em si é uma macromolécula intrinsecamente quiral.⁶

Várias teorias foram desenvolvidas na tentativa de explicar o reconhecimento e enantiosseletividade das enzimas frente a substratos quirais. Emil Fischer⁷ propôs o modelo “Chave e Fechadura” que descrevia a interação enzima-substrato de acordo com uma pré-definida complementariedade estrutural, ou seja, o encaixe do substrato em uma região específica da enzima por interações com aminoácidos no sítio ativo (**Figura 1**).

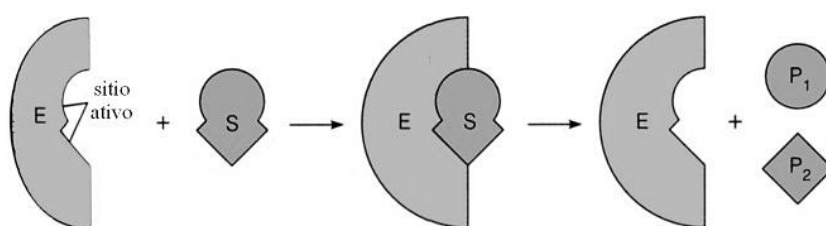


Figura 1: Complementariedade entre um substrato e enzima proposto por Fischer. Adaptado de Vieira⁸

Este modelo foi bastante utilizado, porém considerava que as enzimas apresentam uma estrutura tridimensional rígida, e então não explicaria a promiscuidade enzimática,⁹ ou seja, a habilidade das enzimas para a catálise de reações envolvendo substratos não-naturais.

Neste sentido, Koshland e colaboradores¹⁰ assumiram a enzima como uma macromolécula flexível e propuseram que, na presença de um substrato (natural ou não),

ocorre uma mudança na conformação da enzima, o que permite uma melhor adequação do substrato no sítio ativo, possibilitando interações mais eficientes entre enzima e o substrato (**Figura 2**).

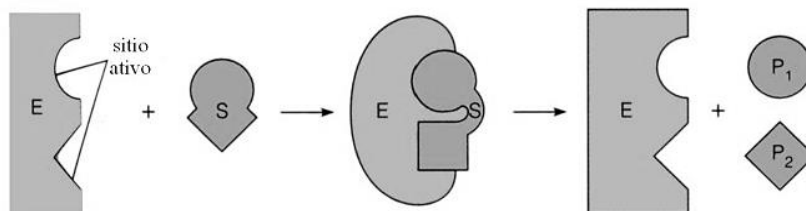


Figura 2: Encaixe induzido entre o substrato e a enzima proposto por Koshland. Adaptado de Vieira⁸

No entanto, estas teorias não permitiram uma explicação para a enantiosseletividade das enzimas. Partindo-se da premissa que a quiralidade é uma característica espacial, Ogston¹¹ sugeriu que o substrato precisa estar firmemente posicionado em três dimensões no sítio ativo da enzima, ou seja, são necessários três pontos de interação entre o substrato e o sítio ativo. Esta teoria ficou conhecida com a “Regra dos Três Pontos”, e para um substrato genérico, somente um dos enantiômeros teria interações efetivas (**Figura 3**).

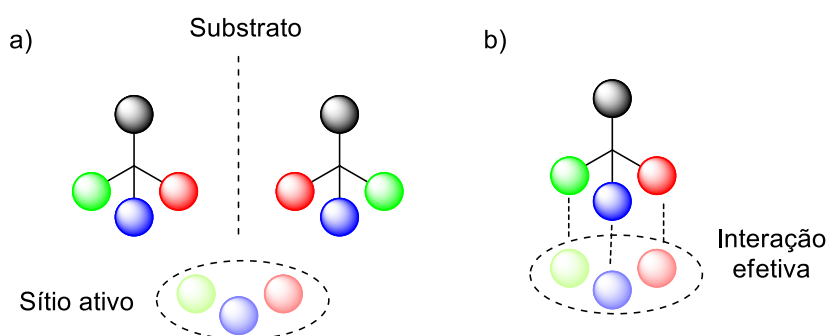


Figura 3: Regra dos três pontos de Ongston para um par de enantiômero genérico a) par de enantiômeros frente a um sítio ativo b) interação efetiva de apenas um dos enantiômeros. Adaptado de Solomons.²

Kazlauskas e colaboradores¹² estabeleceram um modelo empírico para o comportamento cinético distinto entre enantiômeros de álcoois secundários nas reações de transesterificação empregando as enzimas colesterol estererase, lipases de *Pseudomonas cepacia* e de *Candida rugosa*. Neste modelo, a enantiosseletividade estaria baseada fundamentalmente na acomodação dos grupamentos substituintes do álcool secundário em um local na enzima definido como “bolsão” hidrofóbico. Em um bolsão hidrofóbico de tamanho médio seria acomodado o grupamento de tamanho médio

e outro bolsão maior seria responsável pela acomodação de um substituinte grande (**Figura 4**).

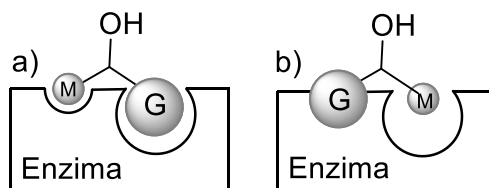


Figura 4: Representação das porções hidrofóbicas de uma enzima: a) encaixe favorecido de um enantiômero e b) encaixe desfavorecido de um enantiômero

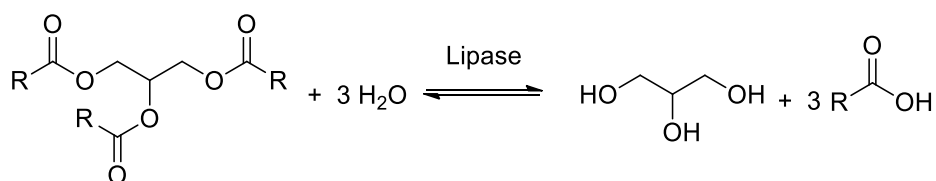
Ainda, foi observado que quanto maior fosse a diferença de tamanho dos substituintes do substrato, melhor seria a acomodação nos bolsões hidrofóbicos proporcionando um aumento na velocidade de conversão e uma maior enantiosseletividade. Este modelo ficou conhecido como a “Regra de Kazlauskas” e é bem aceito para as demais hidrolases.

Além de álcoois secundários¹³, as lipases reconhecem uma série de substratos como ácidos, ésteres, aminas, entre outros,¹⁴ e inferem uma grande importância para as reações catalisadas pelas enzimas para a estereoquímica.

1.3. LIPASES EM SÍNTESE ORGÂNICA

Atualmente em síntese orgânica, uma classe de enzimas bem estabelecida para a obtenção de compostos opticamente ativos é a das hidrolases que, como o próprio nome diz, são enzimas capazes de catalisar as reações de hidrólise de ésteres e amidas, bem como a formação de novas ligações C-O e C-N.¹⁴

Dentro desta classe de enzimas estão as lipases que são encontradas em animais, plantas, fungos e bactérias. Em seu ambiente natural, as lipases possuem a função de catalisar a hidrólise de triacilglicerídeos aos ácidos graxos correspondentes e glicerol, ou ainda, em ambientes com baixa concentração de água (aquo-restritos), a síntese de triacilglicerídeos a partir de ácidos graxos e glicerol, o que caracteriza a reação inversa (**Esquema 1**).¹⁵



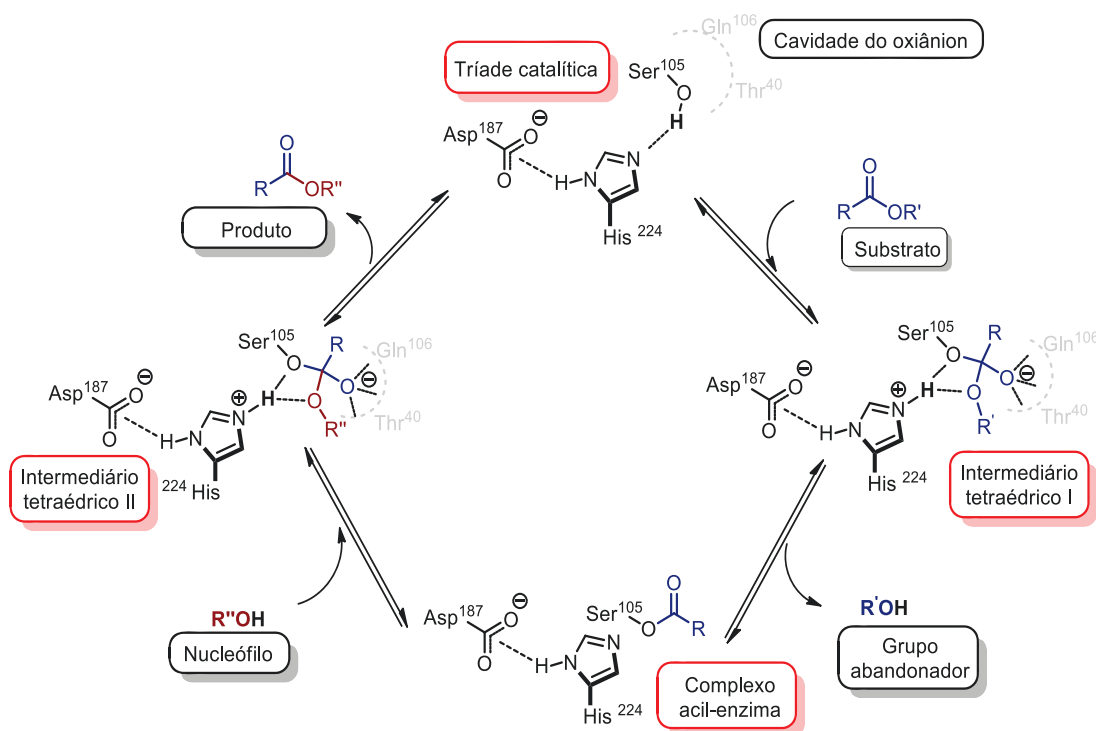
Esquema 1: Reações de hidrólise de triacilglicerídeos (direta) e esterificação do glicerol (inversa) mediada por lipases.

As lipases se destacam como biocatalisadores em síntese orgânica, pois não requerem cofatores para apresentarem atividade catalítica, possuem alto grau de seletividade (químico, régio e enantiosseletividade)¹⁶ e reconhecem uma grande variedade de substratos não-naturais.^{17,18} Além disso, na literatura estão descritas lipases que mantêm a sua atividade em diferentes condições reacionais como solventes orgânicos,¹⁹ líquidos iônicos,²⁰ fluidos supercríticos,²¹ altas temperaturas ou, ainda, em diferentes valores de pH.²²

1.4. MECANISMO DE AÇÃO DAS LIPASES

A região das enzimas onde ocorre a catálise enzimática é uma reentrância na superfície da molécula, conhecida como sítio catalítico. No caso das lipases, o sítio catalítico é constituído por uma tríade de resíduos de aminoácidos: serina (resíduo nucleofílico), histidina e um resíduo carboxílico de ácido aspártico ou glutâmico.²³ Esta composição é semelhante à observada em serino-proteases.²⁴

Estes resíduos de aminoácidos no sítio catalítico das enzimas estão dispostos tridimensionalmente de tal maneira que, por meio de interações ácido-base, ocorre uma diminuição do pKa da serina tornando-a mais nucleofílica e permitindo o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico de um substrato (etapa de acilação). O intermediário tetraédrico I é formado e tem a carga negativa estabilizada por ligações de hidrogênio com resíduos de aminoácidos em uma região da enzima conhecida de cavidade do oxianion (**Esquema 2**).^{23,25}



Esquema 2: Ciclo catalítico de reações mediadas por lipases. Adaptado de Faber²⁵

A clivagem desse intermediário, com o auxílio do resíduo de histidina, leva a formação do complexo acil-enzima e na presença de um nucleófilo no meio reacional, leva a formação de um segundo intermediário tetraédrico que, após o seu colapso, induz a formação do produto e regenera o resíduo de serina, essa etapa é conhecida com etapa de deacilação.^{23,25}

1.5. RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA

Uma vez que as lipases são macromoléculas quirais, elas podem interagir de maneira distinta com um par de enantiômeros A e B, e assim, estados de transição diastereoisoméricos $[EnzA]^{\ddagger}$ e $[EnzB]^{\ddagger}$, com diferentes valores de energia livre de Gibbs (ΔG) entre si, são formados pela interação da lipase com cada enantiômero (**Figura 5**). A diferença entre as energias dos estados de transição $[EnzA]^{\ddagger}$ e $[EnzB]^{\ddagger}$, ou seja, o $\Delta\Delta G^{\ddagger}$, exprime a seletividade da reação, então quanto maior $\Delta\Delta G^{\ddagger}$ maior enantiosseletividade da enzima em questão.

A formação de estados de transição diastereoisoméricos tem implicação direta na cinética da reação, afinal se o enantiômero B for melhor reconhecido pela enzima, o complexo diastereoisomérico $[EnzB]^{\ddagger}$ levará ao estado de transição com menor energia, e B será transformado no produto Q mais rapidamente que o enantiômero A, que levaria ao produto P. Este processo é denominado resolução cinética enzimática (RCE) (**Figura 5**).²⁵

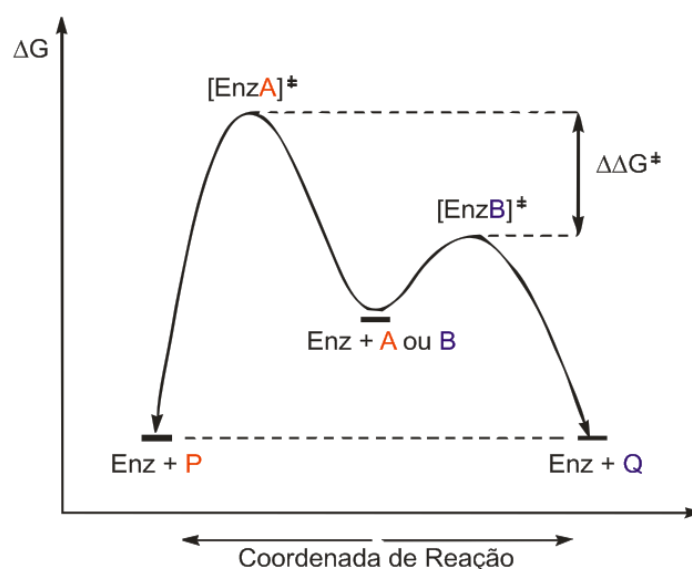


Figura 5: Diagrama da variação de energia de uma reação de resolução cinética enzimática. Adaptado de Faber²⁵

Em um caso ideal, apenas um dos enantiômeros é reconhecido e convertido em produto, portanto, a conversão (c) observada é de 50%, e os compostos envolvidos serão obtidos com excessos enantioméricos (ee) maiores que 99%.

Um fator que afere a enantiosseletividade da reação é a razão enantiomérica (E), que é a razão da velocidade da conversão do enantiômero B pelo enantiômero A.²⁵ Uma maneira de se calcular a razão enantiomérica é através da equação desenvolvida por Chen,²⁶ que é uma interpretação matemática e permite calcular o E a partir dos excessos enantioméricos observados experimentalmente (**Equação 1**).

$$E = \frac{v^B}{v^A} = \frac{\ln \frac{[e.e.p (1 - e.e.s)]}{(e.e.p + e.e.s)}}{\ln \frac{[e.e.p (1 + e.e.s)]}{(e.e.p + e.e.s)}}$$

Equação 1: Razão enantiomérica

Para a obtenção de compostos opticamente ativos em síntese orgânica, valores de E menores que 15 são considerados ruins, entre 15 e 30 são valores considerados de moderados a bons e acima de 30 são valores considerados excelentes.²⁵

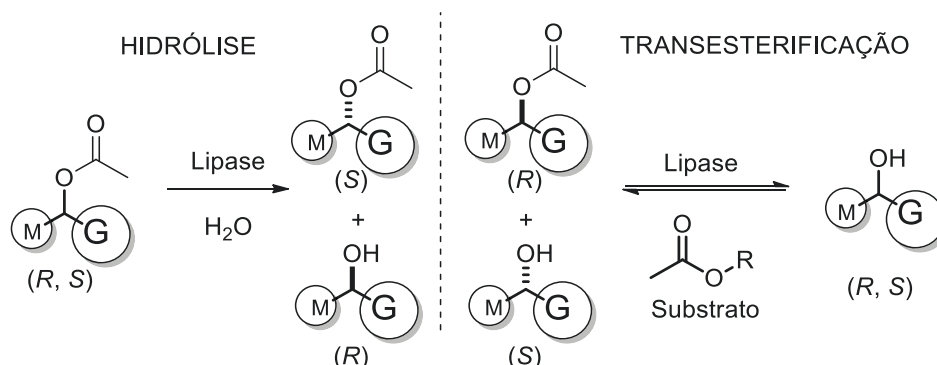
1.6. RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA DE ÁLCOOIS QUIRAIS

Em síntese orgânica, os álcoois opticamente ativos são importantes materiais de partida e intermediários para a obtenção de produtos naturais, fármacos, agroquímicos e alimentícios. O grande destaque dessa classe de compostos está na versatilidade da função orgânica, que podem sofrer diversas transformações químicas possibilitando a interconversão de grupos funcionais como, por exemplo, aminas e haletos, e consequentemente a síntese de novos materiais opticamente ativos.²

Dentre os métodos já bem estabelecidos na literatura para a obtenção de álcoois opticamente ativos, está a resolução cinética enzimática empregando lipases como catalisadores quirais, que possibilita a resolução via reações de lise (hidrólise, alcoólise, aminólise, etc) e transesterificação. Em ambientes aquosos, as lipases catalisam as reações de hidrólise de ésteres para a obtenção de álcoois opticamente ativos e a principal vantagem do processo é a irreversibilidade, pois a água empregada como solvente também é o nucleófilo da reação (**Esquema 3**).

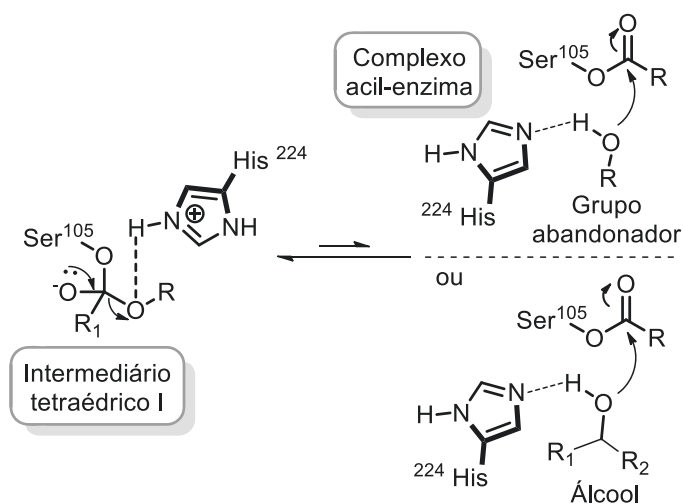
Como as lipases apresentam estabilidade relativa em solventes orgânicos, as reações de transesterificação possibilitam que álcoois insolúveis em água sejam resolvidos empregando solventes orgânicos. A grande vantagem deste processo é a

recuperação simplificada do produto de interesse e consequentemente pode ser facilmente expandido para reações em escalas piloto (**Esquema 3**).



Esquema 3: Reação de hidrólise e transesterificação de álcoois com diferentes substituintes (M=médio e G=grande) catalisadas por lipasesⁱ

A principal desvantagem das reações de transesterificação empregando lipases é a reversibilidade de reação. Ao considerar o mecanismo de ação de uma lipase, após o colapso do intermediário tetraédrico I na etapa de acilação, se o grupo abandonador gerado for nucleofílico este pode competir pelo complexo acil-enzima com o álcool presente no meio, deslocando o equilíbrio no sentido da regeneração do substrato (reação inversa) (**Esquema 4**).



Esquema 4: Competição entre o grupo abandonador e o álcool presente no meio pelo complexo acil-enzima, caracterizando na reversibilidade da reação

ⁱ Pela regra de Kaslauskas é possível prever qual enantiômero será transformado em reações de (trans)esterificação e lise mediadas por lipases. Assim, sempre que G preceder M no sistema de nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog, o enantiômero *R* será transformado ((trans)esterificação) ou lisado (hidrólise, alcoólise, aminólise, etc).

Para Chen e Sih²⁷, dentre os fatores que regem as propriedades enantiosseletivas nas reações de transesterificação catalisadas por lipases, o substrato, comumente chamado de doador acila, é crucial, pois a porção acila pode exercer efeitos estéricos e/ou estereoeletrônicos na etapa de deacilação, a princípio é possível conseguir uma reação de transesterificação mais rápida e/ou mais enantiosseletiva com a escolha do doador acila adequado. Uma vez que a reação é reversível, a concentração e o tipo de doador acila podem alterar a constante de equilíbrio, ou seja, a posição do equilíbrio das reações de transesterificação catalisadas por lipases.

Além disso, alguns critérios precisam ser considerados para a escolha do doador acila, entre eles:

- i) a reatividade destes compostos na presença e ausência de lipases, ou seja, as lipases precisam reconhecer esses substratos e na sua ausência, estes devem ser inertes a um determinado nucleófilo;¹⁴
- ii) os impactos do processo global ao meio ambiente, levando em conta alguns Princípios da “Química Verde”, principalmente: a) O fator E, que se baseia na relação entre as quantidades de resíduos/desperdício durante um determinado processo para obtenção do produto desejado;²⁸ b) A economia atômica (eficiência), que é uma medida usada para analisar a eficiência de uma reação (relação entre a quantidade de massa de átomos no produto pela massa de átomos nos reagentes);^{29,30} c) O desenvolvimento de metodologias que gerem substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade a saúde humana e ao meio ambiente.

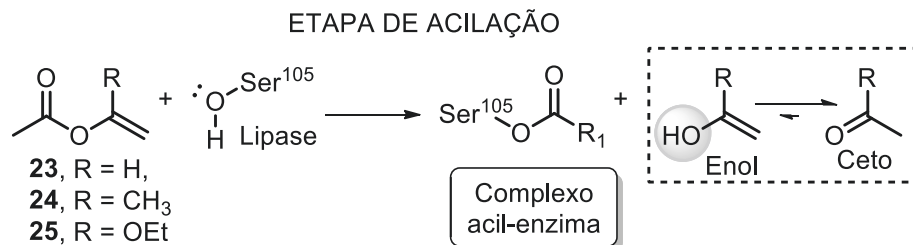
A síntese e aplicação de doadores acila irreversíveis são discutidas em algumas revisões na literatura,^{31,32,30,45} mas nesta dissertação serão discutidos sobre os agentes acilantes mais utilizados em reações de resolução de álcoois catalisadas por lipases.

1.7. DOADORES ACILA EMPREGADOS NA RCE DE ÁLCOOIS

1.7.1. Ésteres enólicos

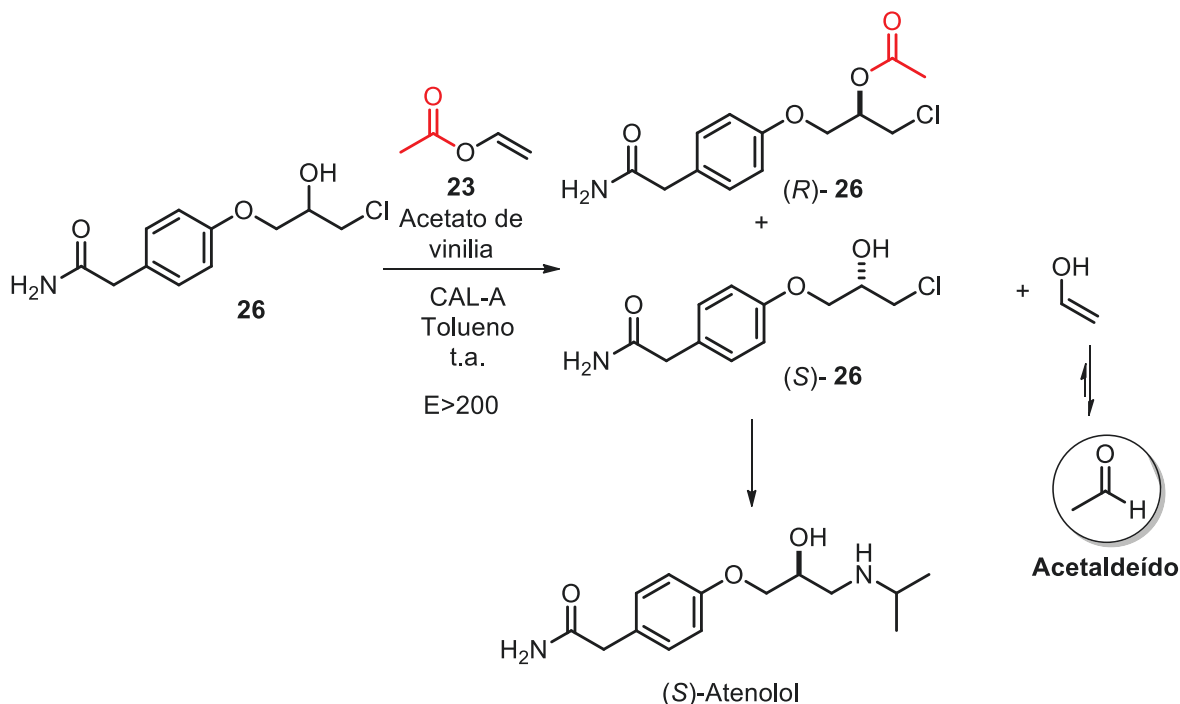
A classe de compostos mais empregada como doadores de grupos acila em reações mediadas por lipases para a resolução de álcoois é a dos ésteres enólicos, tais como o acetato de vinila (**23**), acetato de isopropenila (**24**) e ésteres etoxivinílicos (**25**). A grande aplicação desses doadores acila na resolução de racematos de álcoois é dado à irreversibilidade do processo,³³ devido ao grupo abandonador do intermediário tetraédrico I ser um álcool vinílico (enol) que tautomeriza para a forma carbonilada. Uma vez que a forma carbonilada não é nucleofílica, a competição com o nucleófilo deixa de existir

tornando a reação irreversível (**Esquema 5**). Além disso, os compostos carbonilados, geralmente, possuem pontos de ebulição baixos, o que favorece a sua retirada do meio reacional, deslocando o equilíbrio da reação no sentido dos produtos.



Esquema 5: Reação de acilação utilizando ésteres enólicos como doadores acila

Dentre estes, o acetato de vinila (**23**) é o mais utilizado e um exemplo da resolução cinética enzimática de álcoois secundários é apresentado no **Esquema 6**. Dewivedee e colaboradores³⁴ realizaram uma triagem para a escolha do melhor biocatalisador, solvente e do doador acila na obtenção do precursor **26** do (S)-Atenolol, um β -bloqueador utilizado no tratamento de vários transtornos cardíacos, enxaqueca e ansiedade³⁵. Após os estudos para as reações de resolução cinética enzimática, as melhores condições foram tolueno como solvente, a lipase A de *Candida antarctica* (CAL-A) como biocatalisador e acetato de vinila como doador acila, e foi observado na reação uma razão enantiomérica maior que 200 (E>200) (**Esquema 6**).



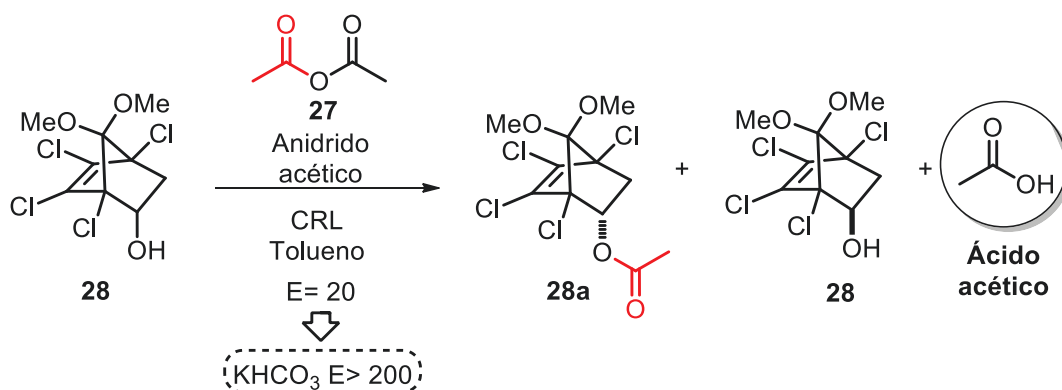
Esquema 6: Resolução cinética enzimática do precursor do (S)-Atenolol empregando acetato de vinila como doador acila

Na literatura estão descritas diversas aplicações do acetato de vinila como doador acila para a obtenção de uma série de compostos opticamente ativos para diferentes lipases,^{36,14} pois, além das vantagens já citadas, o acetato de vinila (**23**) é reagente de baixo custo disponível comercialmente.

No entanto, o uso de acetato de vinila como doador acila gera uma quantidade estequiométrica de acetaldeído, e este, pode desativar algumas lipases (*Candida rugosa* e de *Geotrichum candidum*) via formação de imina com resíduos de lisina.³⁷ Além disso, o acetaldeído apresenta ponto inflamação (-40°C) e ebulição (20°C) baixos, o que o caracteriza com propriedades de explosão com a exposição ao ar, e é um agente irritante sendo classificado como carcinogênico por inalação ($LD_{50}^{ii} = 661 \text{ mg kg}^{-1}$).³⁸ Assim, por conta da geração de acetaldeído, o uso do acetato de vinila em maiores escalas é dificultado e como consequência somente algumas aplicações em escala piloto são encontradas na literatura.^{39,40}

1.7.2. Anidridos de ácido

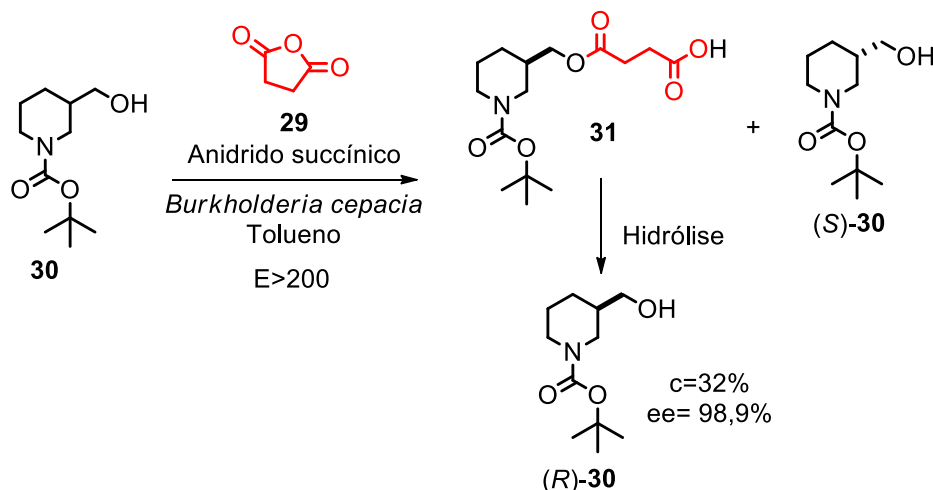
Anidridos de ácidos carboxílicos também acilam álcoois irreversivelmente, devido à liberação do ácido carboxílico como grupo de saída, no entanto, este pode desativar as enzimas diminuindo a enantiosseletividade da reação e, operacionalmente, é necessário extrair o ácido no final da reação. Por exemplo, Berger e colaboradores⁴¹ resolveram o álcool **28** com anidrido acético **27** como doador acila e a reação alcançou um $E = 20$, contudo, quando bicarbonato de potássio (KHCO_3) foi adicionado ao meio reacional, o valor de E aumentou significativamente > 200 (**Esquema 7**).



Esquema 7: Reação de acetilação do álcool secundário bicíclico empregando anidrido acético como doador acila

ⁱⁱ LD_{50} = dose letal mediana

Anidridos cíclicos, como o succínico, são mais utilizados que os equivalentes acíclicos até mesmo em escala industrial.⁴² O anidrido succínico **29** foi utilizado em reações de resolução cinética enzimática do composto **30** (Esquema 8), um intermediário na síntese de um potente inibidor da triptase.⁴³ O hemiéster **30a** obtido não era o produto final desejado, sendo necessária uma etapa adicional de hidrólise, então o produto final (*R*)-**30** foi obtido com excesso enantiomérico de 98,9% em uma reação com alta enantiosseletividade ($E > 200$) (**Esquema 8**).



Esquema 8: Emprego de anidrido succínico como doador acila nas reações de acetilação de álcoois

As vantagens do uso dos anidridos cíclicos são, em geral, a fácil separação do produto (por extração ácido-base) do álcool que não reagiu e a menor geração de resíduos, pois há uma eficiência atômica de 100% nas etapas de reações enzimáticas.³⁰

1.7.3. Ésteres “ativados”

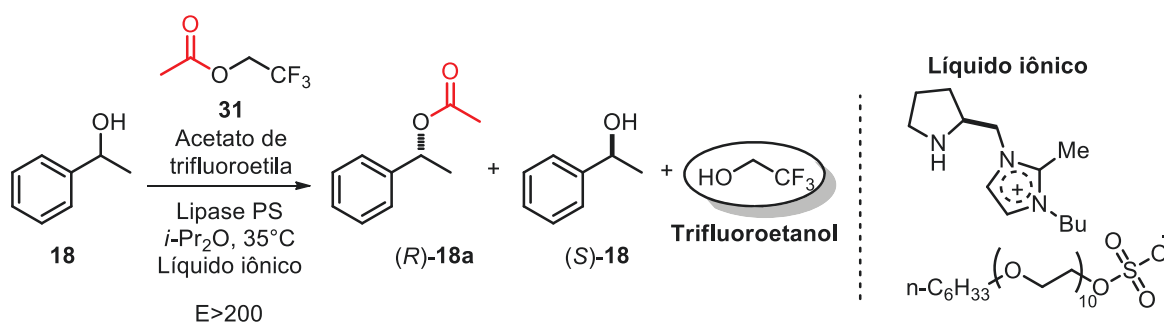
Ésteres “ativados” são ésteres que liberam nucleófilos fracos nas reações de transesterificação e são empregados como doadores acila, pois apresentam alta reatividade frente a nucleófilos na presença de lipases. Dentre os mais utilizados estão os trihaloésteres, ésteres de oxima, tioésteres entre outros, e devido à baixa nucleofilicidade dos grupos abandonadores, o equilíbrio das reações geralmente é deslocado para a formação do produto de interesse.

1.7.3.1. Trihaloésteres

Entre os trihaloésteres empregados como doadores acila estão os acetatos de tribromoetila, tricloroetila e o trifluoroetila, sendo que o último é o mais utilizado para a

obtenção de compostos opticamente ativos devido a sua maior reatividade e a menor nucleofilicidade do trifluoroetanol liberado que não compete com o álcool presente no meio reacional.

Em 2008, Abe e colaboradores⁴⁴ avaliaram o acetato de trifluoroetila como doador acila em reações de resolução cinética do 1-feniletanol (**18**) catalisada pela lipase PS de *Burkholderia cepacia* com líquidos iônicos como agentes de ativação da lipase. Para todos os ensaios realizados com este doador acila as reações apresentaram alta enantiosseletividade ($E > 200$) (**Esquema 9**).



Esquema 9: Resolução cinética enzimática empregando o acetato de trifluoroetila como doador acila

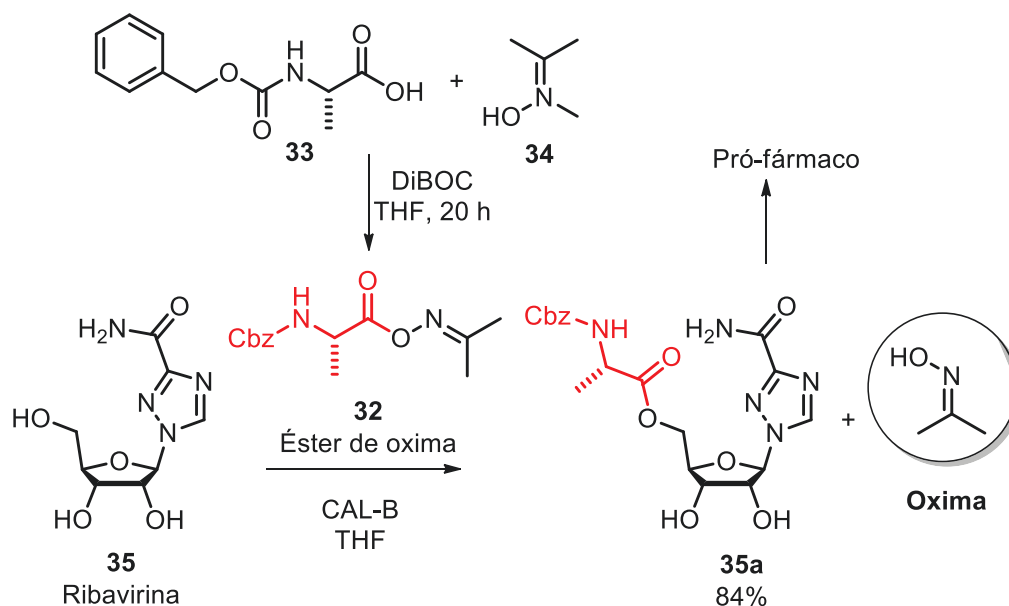
Devido a alguns relatos na literatura sobre perda de excessos enantioméricos dos produtos de interesse, esses doadores acila são classificados como *quasi*-irreversíveis.⁴⁵ Os processos utilizando acetato de trifluoroetila como doadores acila levam a uma baixa economia atômica, além disso, o grupo abandonador nas reações é o trifluoroetanol que levanta algumas questões do ponto de vista de saúde, não-biodegradável tornando seu uso nocivo ao meio ambiente.^{46,30}

1.7.3.2. Ésteres de oxima

Os ésteres de oxima são considerados doadores acila irreversíveis, pois a oxima liberada em reações de transesterificação é um nucleófilo fraco que é incapaz de competir com o álcool pelo complexo acil-enzima.

Um exemplo elegante da aplicação de ésteres de oxima foi realizado para a síntese do precursor de um pro-fármaco da Ribavirina (fármaco antiviral para Hepatite C)⁴⁷ que apresenta perfis farmacocinéticos melhorados e reduz efeitos colaterais ao organismo quando comparado com o Ribavirina. O éster de oxima **32** foi gerado *in situ* via acoplamento de oxima **34** e Cbz-Alanina **33** na presença de dicarbonato de di-*tert*-butila (DiBOC). Apesar de não ser uma reação de resolução cinética, o uso deste éster proporcionou a irreversibilidade da reação de transesterificação do álcool primário

Ribavirina **35** catalisada pela CAL-B e o produto de interesse **35a** foi obtido com 84% de rendimento (**Esquema 10**).⁴⁸



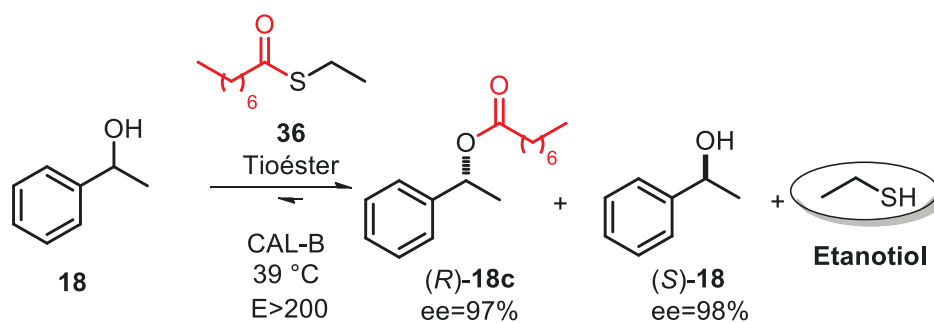
Esquema 10: Emprego do éster ativado de oxima para obtenção do precursor de Ribavirina

A reação empregando este éster de oxima **32** teve boa eficiência atômica (86,1%), para a obtenção do precursor do pró-fármaco do Ribavirina proporcionando maior acessibilidade para aplicação em escala piloto.⁴⁸

Quando ésteres de oxima em geral são comparados com o acetato de vinila apresentam menor toxicidade, porém, tem-se relatos na literatura sobre situações de inibição da enzima por subprodutos, reversibilidade nas reações de transesterificação e problemas na separação da oxima dos produtos de interesse.⁴⁹ No que diz respeito aos impactos ambientais, as reações empregando ésteres de oxima levam a um alto valor do fator E, que reflete na geração de uma grande quantidade de resíduos.³⁰

1.7.3.3. Tioésteres

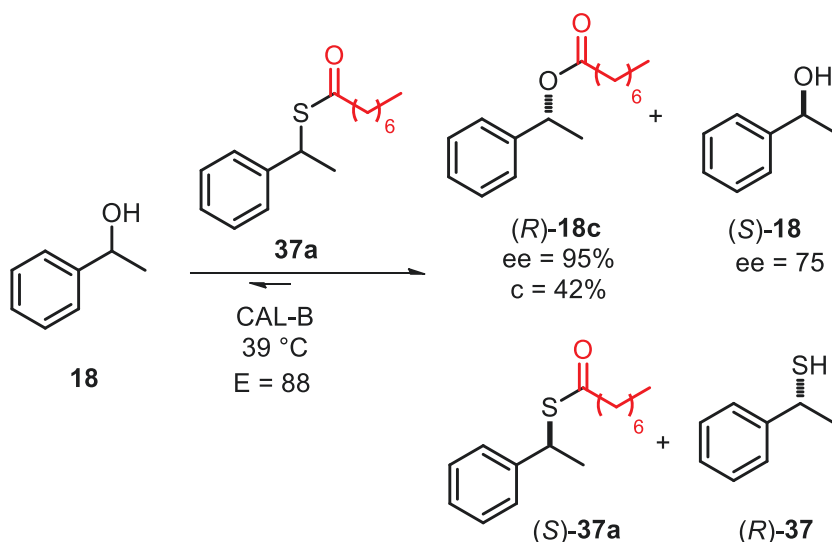
Frykman e colaboradores⁵⁰ em uma abordagem diferente das exemplificadas anteriormente, avaliaram o tioéster **36** como doador acila em reações de transesterificação. Para isso, os autores se basearam que devido à volatilidade do etanotiol liberado o equilíbrio da reação seria deslocado para a formação dos produtos de interesse. As reações foram catalisadas pela CAL-B, o álcool **18** como nucleófilo e a reação apresentou alta enantiosseletividade ($E > 200$) (**Esquema 11**).



Esquema 11: Reações de transesterificação utilizando tioéster como doadores acila

O tioéster **36** também foi empregado como doador acila para a obtenção de outros álcoois secundários com diferentes cadeias carbônicas ligadas ao centro estereogênico com a CAL-B como biocatalisador. Para a maioria dos casos foi possível observar altas taxas de conversão em reações altamente enantiosseletivas.⁵¹

Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisa avaliou o tioéster quiral **37a** como doador acila nas reações de transesterificação do 1-feniletanol (**18**) a fim de obter o tiol opticamente ativo (**37**).⁵² Após 200 h de reação, a conversão observada foi de 42% onde o éster (R)-**18c** e o álcool remanescente (S)-**18** foram observados com excessos enantioméricos de 95% e 75%, respectivamente. O tiol (R)-**37** foi observado com razão enantiomérica na mesma magnitude que para o álcool, indicando que enantiosseletividade da CAL-B é similar para ambos os compostos. (**Esquema 12**).



Esquema 12: Resolução cinética enzimática empregando o tioéster quiral como doador acila

Como o sítio ativo das lipases apresenta um bolsão responsável pela acomodação do álcool e outro para ácidos carboxílicos, o uso da CAL-B possibilitou a discriminação enantiomérica para ambos os substratos.²⁷ A enantiopreferência pelo (R)-

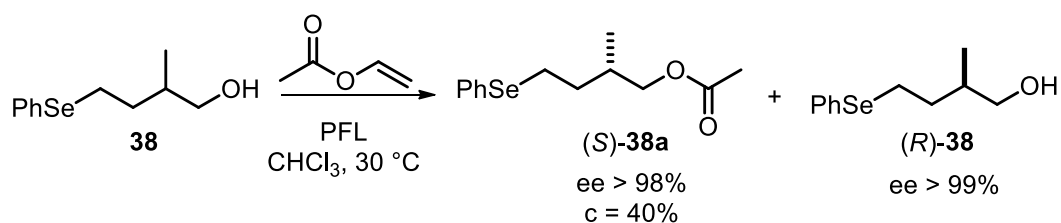
tioéster é realizada na etapa de acilação, enquanto a resolução do (*R*)-álcool na etapa de deacilação no mecanismo de ação enzimático. Estas reações que permitem duas resoluções cinéticas são chamadas de resolução cinética dupla (RCD) e poucos relatos na literatura descrevem a resolução cinética dupla catalisada por lipases,⁵³ sendo uma área que ainda tem muito a ser explorada.

1.8. RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA DE COMPOSTOS DE SELÊNIO

O selênio (Se) é um elemento químico pertencente do grupo dos calcogênios (grupo 16 da tabela periódica), juntamente com oxigênio, enxofre, telúrio e polônio. Desde a sua descoberta em 1817 até a segunda metade do século XX, o estudo dos compostos contendo selênio permaneceu em latência devido ao mau odor dos primeiros compostos orgânicos sintetizados e a apologia que isso referia à uma possível toxicidade.⁵⁴

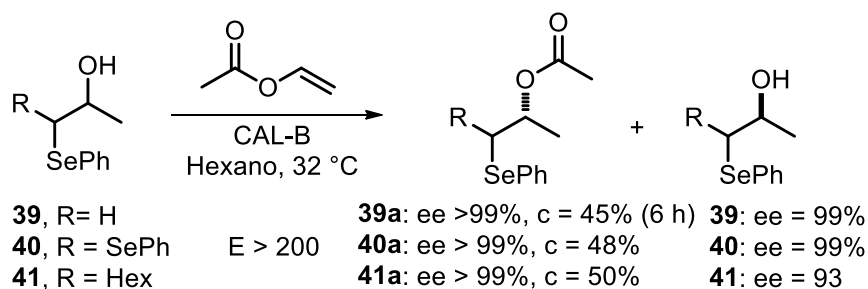
Após a descoberta de que o selênio era um micronutriente encontrado em organismos vivos⁵⁵ e posteriormente, a descoberta que o selênio estava presente na forma do aminoácido *L*-selenocisteína em enzimas responsáveis por atividade antioxidantes,⁵⁶ diversos grupos de pesquisa voltaram a atenção para este elemento e uma grande variedade de compostos orgânicos de selênio foram sintetizados, e hoje, estes são considerados com elevado potencial do ponto de vista medicinal.⁵⁷

Dentre as rotas químio-enzimáticas para a obtenção de compostos de selênio de interesse sintético e biológico estão as reações de transesterificação empregando lipases. O primeiro relato da obtenção de compostos de selênio opticamente ativos empregando lipases ocorreu em 1990 quando Ferraboschi e colaboradores,⁵⁸ publicaram a transesterificação do hidroxisseleneto **38** com acetato de vinila mediada pela lipase de *Pseudomonas fluorescens* (PFL) em clorofórmio a 30 °C. A reação foi mantida por 7 h e o éster (*S*)-**38a** foi obtido com excesso enantiomérico maior que 98% com a conversão de 40% implicando em uma reação altamente enantiosseletiva (*E* > 200) (**Esquema 13**).



Esquema 13: Primeiro exemplo da RCE de compostos de selênio via reação de transesterificação catalisada por lipase

Somente em 2004, Costa e colaboradores,⁵⁹ publicaram o segundo trabalho envolvendo a RCE de uma série de compostos de selênio como hidroxisselenetos em reações de transesterificação catalisadas por lipases. Dentre as diversas condições avaliadas no estudo, está o uso de hexano como solvente a 32°C, acetato de vinila como doador acila e a CAL-B como biocatalisador, em que os compostos **39-41** foram obtidos com altos excessos enantioméricos (ee >99%) em reações enantiosseletivas (E > 200) (**Esquema 14**).



Esquema 14: RCE de hidroxisselenetos via reação de transesterificação catalisada pela CAL-B

Além disso, outros relatos na literatura descrevem uma série de compostos de selênio obtidos via reações catalisadas por lipases,⁶⁰ bem como as reações de redução de selenocetonas empregando diferentes biocatalisadores.⁶¹

Nenhuma destas transformações biocatalisadas de compostos de selênio envolve a formação e/ ou clivagem das ligações C-Se. Como o sítio ativo das lipases catalisam transformações com grupos funcionais distintos, como a clivagem das ligações carbonila-oxigênio C-O em oxoésteres (OC-O), carbonila-enxofre (OC-S) em tioésteres, nos inspirou para a investigação de lipases na clivagem das ligações carbonila-selênio (OC-Se) de selenoésteres como doadores acilas nas reações de transesterificação catalisadas por lipases.

1.9. SELENOÉSTERES: VERSATILIDADE E APLICAÇÃO COMO DOADORES ACILA

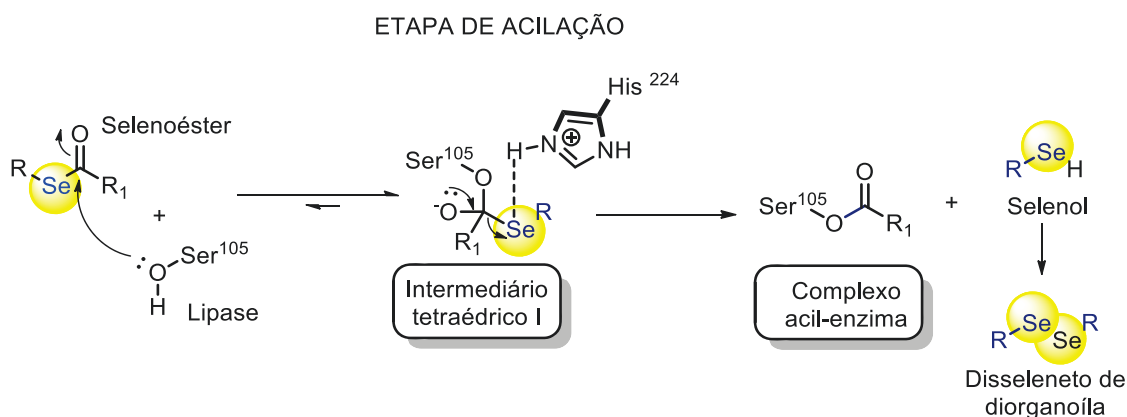
Os selenoésteres apresentam grande importância como intermediários em diversas transformações químicas. Estes ésteres de selênio são utilizados na síntese de produtos naturais como lactonas e lactamas,⁶² são empregados como precursores de radicais⁶³ e ânions acila,⁶⁴ podem ser facilmente convertidos em seus correspondentes ácidos,⁶⁵ ésteres, amidas, cetonas,⁶⁶ aldeídos⁶⁷ e selenetos de alquênica⁶⁸ e têm recebido

atenção na síntese de novos materiais, especialmente como cristais líquidos⁶⁹ demonstrando ser compostos extremamente versáteis.

Com a vasta aplicação em diversas transformações, os selenoésteres também se mostram promissores como doadores acila em reações de transesterificação catalisadas por lipases e podem ser considerados um tipo de éster ativado devido a susceptibilidade para a transferência da porção acila.⁷⁰

Quando o selenoéster é empregado como doador acila em uma reação de transesterificação, na etapa de acilação o equilíbrio é deslocado para a formação do complexo acil-enzima, pois:

- i) o melhor grupo abandonador no intermediário tetraédrico I é o selenol, que é uma base mais fraca do que a serina do sítio ativo catalítico ($pK_a = 7,1$ para PhSeH em DMSO⁷¹) favorecendo a quebra do intermediário tetraédrico por expulsão do selenol;
- ii) o selenol liberado é um nucleófilo mole, devido à alta polarizabilidade do átomo de selênio e reage lentamente com um eletrófilo duro como o carbono carbonílico do complexo acil-enzima;^{72,70}
- iii) os selenóis liberados são instáveis sob oxigênio atmosférico, e podem ser oxidados aos disselenetos de diorganoíla correspondentes, tornando a reação irreversível (**Esquema 15**).^{72,70}



Esquema 15: Mecanismo de transformação de um selenoéster mediado por lipases

Além disso, os disselenetos de diorganoíla e os selenoésteres podem ser isolados na mesma etapa de purificação dos compostos opticamente ativos (cromatografia em coluna, por exemplo), sem necessitar de etapas adicionais. Sendo versáteis precursores em síntese orgânica, os disselenetos e selenoésteres recuperados podem ser amplamente utilizados para diversas transformações químicas,⁷⁰ reduzindo a geração de resíduos.

Como discutido, as reações de transesterificação catalisadas por lipases para a obtenção de álcoois via RCE são uma estratégia bem estabelecida em síntese orgânica, e vários doadores acilas são descritos na literatura para contornar a reversibilidade da reação. Todavia, ainda se tem muitas limitações o que requer o desenvolvimento de agentes acilantes mais rentáveis e ambientalmente amigáveis, e como nenhuma das transformações catalisadas por lipases envolve a clivagem das ligações carbonila-selênio de selenoésteres, nos inspirou para a investigação destes compostos como doadores acila em reações de transesterificação de álcoois empregando lipases como biocatalisadores.

2. OBJETIVOS

2.2. OBJETIVO GERAL

Avaliação do uso de selenoésteres como doadores acila em reações de resolução cinética enzimática mediada por lipases, visando à obtenção de compostos opticamente ativos.

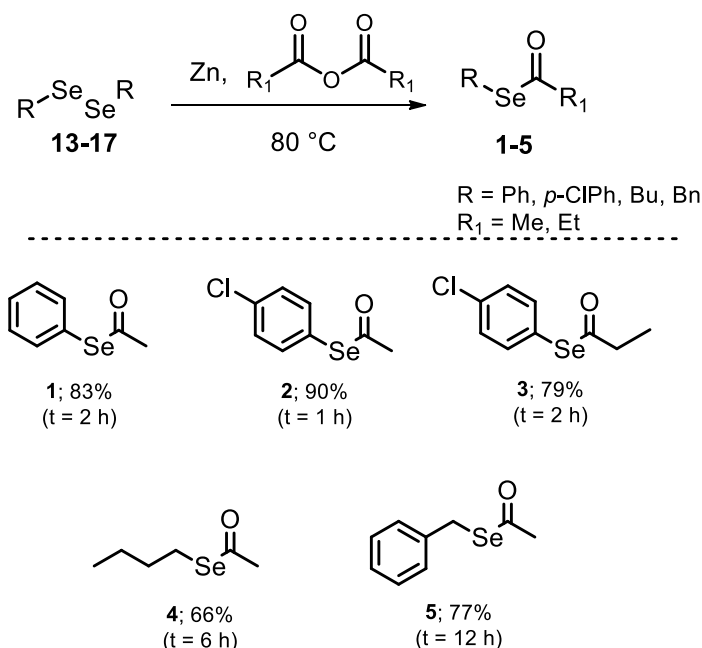
2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Avaliação dos selenoésteres como doadores acila em reações de transesterificação utilizando 1-feniletanol como nucleófilo.
- b. Estudo dos parâmetros da reação de resolução cinética enzimática como:
 - i) avaliação de lipases nas reações de transesterificação visando analisar a capacidade destes biocatalisadores no reconhecimento dos selenoésteres como substratos, ii) influência da estequiometria (razão doador acila/substrato) na velocidade de reação, iii) avaliação de diferentes nucleófilos, iv) avaliação da porção acila dos selenoésteres na velocidade de reação.
- c. Avaliação da influência do oxigênio na velocidade reacional.
- d. Determinação de uma estratégia catalítica e experimental para a obtenção em escala preparativa dos compostos opticamente ativos, tendo em vista a recuperação do álcool e o éster opticamente ativos, selenoéster inalterado e o disseleneto de diorganoíla correspondente.
- e. Avaliação da resolução cinética enzimática dupla empregando selenoésteres quirais como doadores acila.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. SÍNTESE DOS SELENOÉSTERES

A primeira etapa deste trabalho consistiu na síntese dos selenoésteres de interesse, para que fossem avaliados como possíveis doadores acila em reações de resolução cinética enzimática mediada por lipases. Os selenoésteres **1-5** foram sintetizados via adaptação de metodologia sintética descrita na literatura⁷³ e obtidos com rendimentos entre 66 e 90% (**Esquema 16**).

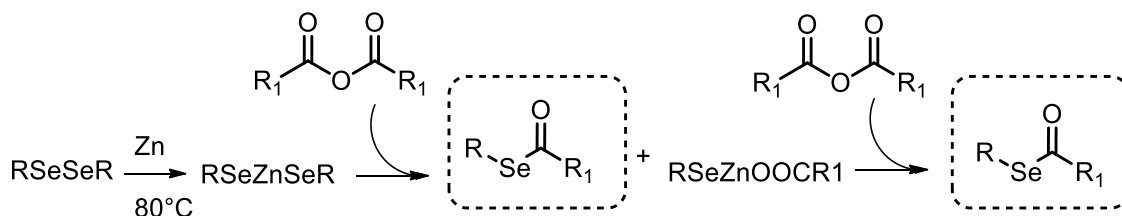


Esquema 16: Síntese dos selenoésteres **1-5** empregando anidridos de ácido e disselenetos de diorganoíla.

Dentre os métodos relatados na literatura para a obtenção de selenoésteres, os mais comuns empregam reações de cloretos de ácido com espécies nucleofílicas de selênio, como $\text{Hg}(\text{SePh})_2$,⁷⁴ PhSeSiMe_3 ,⁷⁵ e $\text{PhSeSnBu}_3/\text{Pd}$,⁷⁶ ou clivagem redutiva de disselenetos com Índio,⁷⁷ Iodeto de Índio (InI),⁷⁸ magnésio⁷⁹ entre outras.⁸⁰ Mas o uso de anidridos de ácido, que são menos reativos que os cloretos de ácido, possibilitou a síntese de dos selenoésteres de interesse, com zinco como agente redutor de disselenetos, sem adição de catalisadores (como sistemas de Rongalite,⁸¹ cloreto de ferro,⁷⁹ e cloreto de alumínio⁸²) e sem o uso de solventes.

Baseados em estudos descritos na literatura,^{83,84,85,86} a primeira etapa da reação consiste na geração *in situ* do selenolato de zinco (RSeZnSeR) pela clivagem da ligação Se-Se de disselenetos de diorganoíla utilizando zinco como agente redutor. Os selenolatos originados reagem com anidridos de ácido, obtendo-se assim o selenoéster

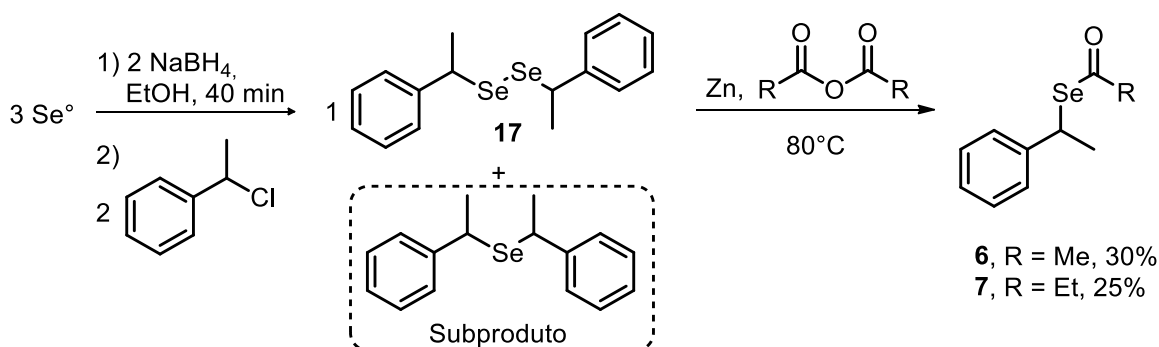
desejado mais uma espécie negativa de selênio (RSeZnOOCR_1). Em seguida, esta espécie reage com outro equivalente de anidrido de ácido, levando a outra molécula de selenoéster (**Esquema 17**).



Esquema 17: Geração, *in situ*, de selenolatos para a síntese de selenoésteres

Algumas vantagens desta metodologia é que evita a manipulação de reagentes instáveis e com odores desagradáveis como selenóis e o uso de zinco tem recebido especial atenção por ser um metal alternativo e eficiente como redutor da ligação Se-Se em diversas reações⁸³⁻⁸⁷ além da fácil manipulação e baixo custo.⁸⁸

Para a síntese dos selenoésteres **6** e **7** inicialmente foi necessário a obtenção do disseleneto **17** via redução de selênio elementar com NaBH_4 em etanol seguido da substituição nucleofílica no cloreto de feniletila **45**. Esta metodologia é descrita por Mello e colaboradores,⁸⁹ com haleto primário como eletrófilo, mas para este caso, faz-se necessário o uso eletrófilos menos reativos. Com isso, levou ao seleneto como subproduto, e impossibilitou a purificação via cromatografia por coluna. Após a extração e evaporação do solvente, o bruto reacional foi submetido para a síntese dos selenoésteres **6** e **7** empregando anidridos de ácido, zinco a 80 °C por 12 h e foram obtidos com rendimento global de 30% e 25%, respectivamente (**Esquema 18**).

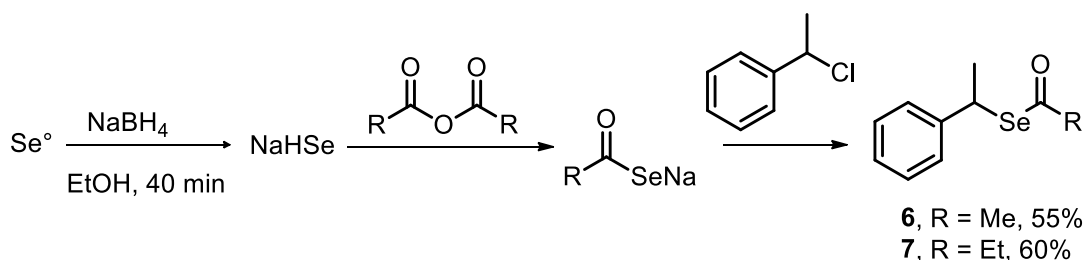


Esquema 18: Síntese dos selenoésteres **6** e **7**

A estrutura química dos selenoésteres quirais neste estudo não são relatados na literatura até o momento. A fim de aumentar a escala nas reações de RCE um estudo de

otimização da síntese foi necessária, devido aos baixos rendimentos e a geração do seleneto como subproduto que dificultava a etapa de purificação.

Assim, reações do tipo *one-pot* foram realizadas,⁹⁰ via redução de selênio elementar com NaBH_4 em etanol geração *in situ* NaSeH e posterior a adição de anidridos de ácido gerando selenocarboxilatos, subsequente a adição do haleto de alquila **45** como eletrófilo levando a formação dos selenoésteres **6** e **7** de interesse com rendimentos de 55 e 60%, respectivamente (**Esquema 19**).



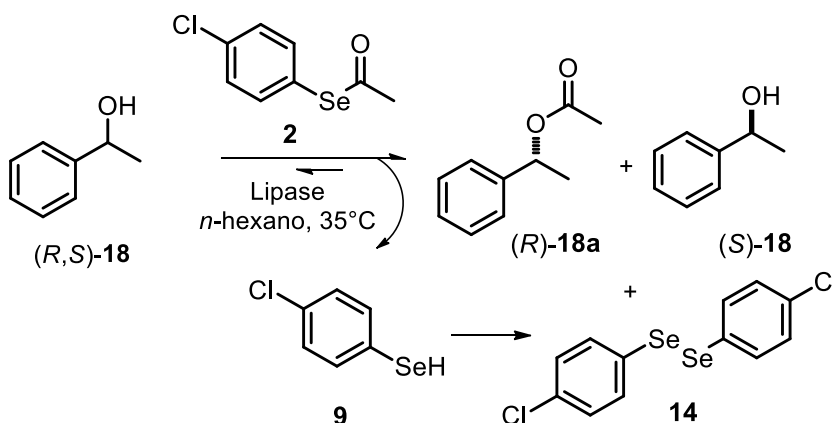
Esquema 19: Metodologia adaptada para a síntese dos selenoésteres quirais

Apesar dos valores rendimentos observados ainda serem moderados, a reação foi realizada em apenas uma etapa proporcionando uma menor geração de resíduos, além disso, os selenoésteres de interesse foram obtidos com alta pureza, facilitando o processo de purificação.

3.2. REAÇÕES DE RESOLUÇÃO CINÉTICA CATALISADAS POR LIPASES

Para as reações de transesterificação catalisadas pelas lipases, inicialmente foi selecionado 1-feniletanol como nucleófilo, pois é considerado um substrato modelo para RCE, devido a diferença no tamanho dos substituintes ligados ao centro estereogênico, sendo a enantiosseletividade das enzimas frente a este substrato já conhecida. Além disso, permitiu o acesso aos dados experimentais como excesso enantiomérico do substrato e produto, observados via cromatografia em fase gasosa em fase estacionária quiral, sem necessidade de derivatização.

A fim de verificar se lipases seriam capazes de reconhecer selenoésteres como substratos/doadores de grupo acila em reações de transesterificação do 1-feniletanol (**18**), o selenoéster **2** foi avaliado frente a 5 lipases comerciais, lipase B de *Candida antarctica* (CAL-B), de *Candida rugosa* (CRL), de *Rhizomucor miehei* (RMIM), de *Thermomyces lanuginosus* (TLIM) e de *Rhizopus oryzae*, com *n*-hexano como solvente a uma temperatura de 35°C (**Esquema 20**).



Reações com acetato de vinila (**26**) como doador acila também foram realizadas em paralelo, com o objetivo de identificar se alguma das espécies de selênio (o selenoéster, o selenol e/ou o disseleneto de diorganoíla) poderia interferir na atividade ou na enantiosseletividade das lipases (**Tabela 1**).

Tabela 1: Reações de RCE do 1-feniletanol empregando diferentes lipases como biocatalisadores

Entrada	Fonte da lipase	Doador acila	c ^a (%)	ee _s ^b (%)	ee _p ^b (%)	E ^c
1	<i>Candida antarctica B</i>	2	50	>99	>99	>200 (R)
2		26	50	>99	>99	>200 (R) ^d
3	<i>Candida rugosa</i>	2	18	14	61	5 (R)
4		26	10	7	64	5 (R)
5	<i>Rhizomucor miehei</i>	2	<5	nd*	nd*	nd*
6		26	44	77	>99	>200 (R)
7	<i>Thermomyces</i>	2	6	6	>99	>200 (R)
8	<i>lanuginosus</i>	26	29	40	>99	>200 (R)
9	<i>Rhizopus oryzae</i>	2	10	11	96	55 (S)
10		2	30	41	95	58 (S) ^e
11		26	<5	nd*	nd*	nd*
12		26	6	6	96	52 (S) ^e

Condições reacionais: 1-feniletanol (0,1 mmol), lipase (20 mg), doador acila (0,3 mmol), *n*-hexano (2 mL), 35 °C, 5 h. ^a conversão: $c = ee_s / (ee_s + ee_p)$; ^b excesso enantiomérico determinado por comparação de áreas no cromatograma; ^c razão enantiomérica: $E = \ln \{ [ee_p (1 - ee_s)] / (ee_p + ee_s) \} / \ln \{ [ee_p (1 + ee_s)] / (ee_p + ee_s) \}$; ^d Resultados obtidos após 1 h de reação; ^e Resultados obtidos após 48 h de reação. * não determinado devido à baixa conversão.

Para as reações foi estabelecido um tempo de 5 h tendo os resultados obtidos da reação com o selenoéster como doador acila catalisada pela CAL-B como referência. A reação com a CAL-B atingiu a conversão ideal de 50%, excesso enantiomérico do álcool (S)-**18** e do produto (R)-**18a** maiores que 99% e razão enantiomérica de 200 ($E > 200$) em 5 horas de reação (**Tabela 1**, Entrada 1). Quando o acetato de vinila foi avaliado como doadores acila com a mesma lipase, em 1 h a conversão de 50% foi atingida com manutenção do valor de E (**Tabela 1**, Entrada 2).

Com o progresso das reações com o selenoéster como doador acila, pode-se notar uma alteração na coloração do meio reacional. A intensa coloração amarela foi atribuída ao subproduto (disseleneto de diorganoíla) e serviu como um indicativo qualitativo do progresso reacional, como se pode observar, por exemplo, para a reação com o selenoéster **2** como doador acila na reação catalisada pela CAL-B (**Figura 6**).

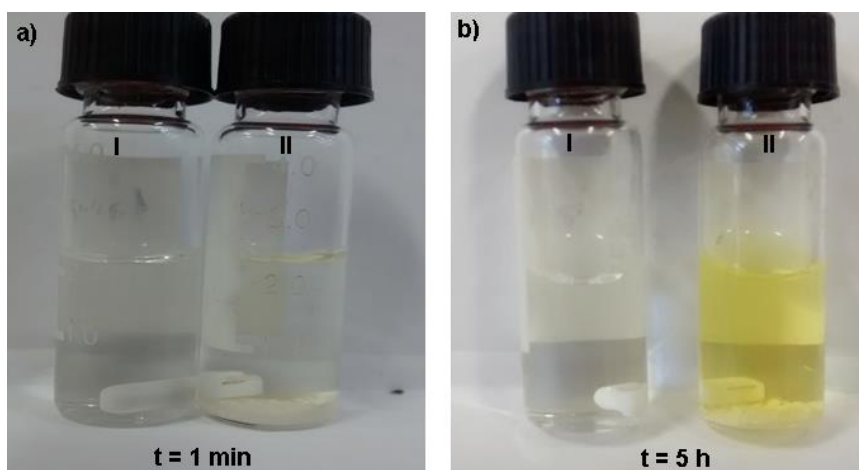


Figura 6: Avaliação qualitativa das reações de RCE empregando o selenoéster **2** como doador acila onde em I é a reação padrão sem lipase e em II é a reação com 20 mg de CAL-B a) 1 min de reação; b) 5 h de reação

Para as reações catalisadas pela lipase de *Candida rugosa* após 5 h os valores de conversão foram de 18% e 10% quando o selenoéster **2** e o acetato de vinila **26** foram empregados como doadores acila, respectivamente (**Tabela 1**, Entradas 3 e 4). Nos dois casos, valores considerados baixos de enantiosseletividade foram observados ($E = 5$).

As lipases RMIM e TLIM catalisaram as reações com alta enantiosseletividade ($E > 200$) em todos os casos (**Tabela 1**, Entradas 5-8). No entanto, os resultados foram considerados insatisfatórios para as reações empregando o selenoéster **2** como doador acila, pois as conversões observadas foram muito baixas (<5 e 6%) no tempo de 5 h de reação (**Tabela 1**, Entradas 5 e 7).

A lipase de *Rhizopus oryzae* apresentou enantiopreferência inversa às das demais enzimas, o éster (S)-**18a** foi observado com excesso enantiomérico de 96%

(Tabela 1, Entrada 9). Uma vez que esta lipase possui uma seletividade anti-Kaslauskas e as reações apresentaram baixa taxa de conversão em 5 h para ambos os doadores acila, as reações foram acompanhadas por 48 h. Assim, com o selenoéster **2** como doador acila o éster (S)-**18a** foi observado com excesso enantiomérico de 95%, a reação atingiu uma conversão de 30% e razão enantiomérica igual a 58 ($E = 58$). Para o doador acila **26** uma conversão mais baixa ($c = 6\%$) foi observada e razão enantiomérica de 52 ($E = 52$) e o éster (S)-**18a** foi observado com excesso enantiomérico de 96%.

Portanto, para as reações de transesterificação utilizando o 1-feniletanol (**18**) como nucleófilo e o selenoéster **2** como doador acila, na reação com a CAL-B o éster (R)-**18a** foi observado como produto, enquanto o acetato (S)-**18a** na reação mediada pela lipase *Rhizopus oryzae* (Figura 7).

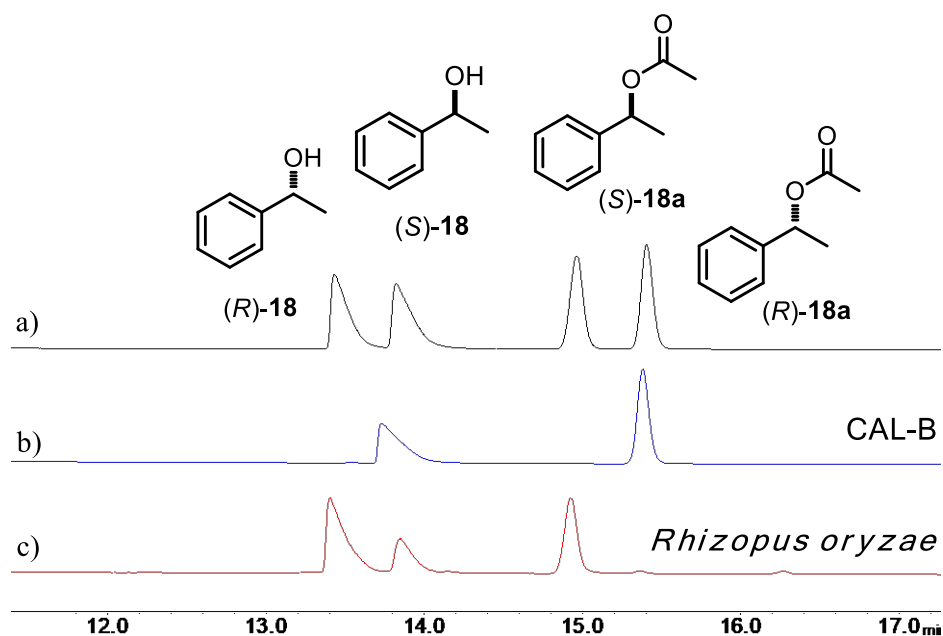


Figura 7: Cromatogramas a) Racemato de 1-feniletanol **18** e acetato de 1-feniletila **18a**; b) Reação de resolução catalisada pela lipase CAL-B; c) Reação de resolução catalisada pela lipase *Rhizopus oryzae*

Devido a promiscuidade das lipases, todas apresentaram reconhecimento pelo selenoéster avaliado, sendo uma função química diferente as que as lipases catalisam naturalmente. Sabendo-se que é pela primeira vez que este selenoéster foi avaliado como doador acila para diferentes lipases e esses resultados se mostraram promissores, outros selenoésteres foram selecionados e empregados como doadores acila e a CAL-B foi escolhida para a otimização das reações.

3.3. AVALIAÇÃO DAS ESTRUTURAS DOS SELENOÉSTERES NAS REAÇÕES DE RCE CATALISADAS PELA CAL-B

Após a constatação de que o selenoéster **2** podia ser aplicado como doador de grupo acila em reações de RCE, os selenoésteres **1-5** também foram avaliados. Para isso, o álcool racêmico 1-feniletanol (**18**) foi mantido como nucleófilo, a CAL-B como biocatalisador, *n*-hexano como solvente à temperatura de 35°C (**Tabela 2**).

Tabela 2: Reações de RCE avaliando a estrutura de selenoésteres como doadores acilaⁱⁱⁱ

(<i>R,S</i>)- 18	1-5	CAL-B <i>n</i> -hexano, 35°C				
		R = Me, (<i>R</i>)- 18a R = Et, (<i>R</i>)- 18b		(<i>S</i>)- 18	13-16	
1	2	3	4	5		

Entrada	Doador acila	t (h)	c ^a (%)	ee _s ^b (%)	ee _p ^b (%)	E ^c
1	1	10	50	>99	>99	>200
2	2	5	50	>99	>99	>200
3	3	4	50	>99	>99	>200
4	4	4	50	>99	>99	>200
5	5	5	52	55	51	5

Condições reacionais: 1-feniletanol (0,1 mmol), doador acila (0,3 mmol), CAL-B (20 mg), *n*-hexano (2 mL), 35 °C. ^a conversão: c = ee_s / (ee_s + ee_p); ^b excesso enantiomérico determinado por comparação de áreas no cromatograma; ^c razão enantiomérica: E = ln {[ee_p (1 - ee_s) / (ee_p + ee_s)] / ln {[ee_p (1 + ee_s) / (ee_p + ee_s)]}.

Nota-se que a CAL-B reconheceu todos os selenoésteres nas reações de transesterificação, e os excessos enantioméricos foram maiores que 99 (ee >99) para os compostos (*S*)-**18** e (*R*)-**18a** quando empregado os selenoésteres **1-3**, enquanto o éster (*R*)-**18b** para o selenoéster **3** em curtos períodos de tempo (**Tabela 2**, Entradas 1, 2, 3, 4).

Quando o selenoéster alifático **4** foi utilizado como doador acila, foi observado uma maior velocidade de reação, pois a conversão de 50% foi atingida em apenas 4 h de reação (**Tabela 2**, Entrada 4). Quando comparado estruturalmente aos outros

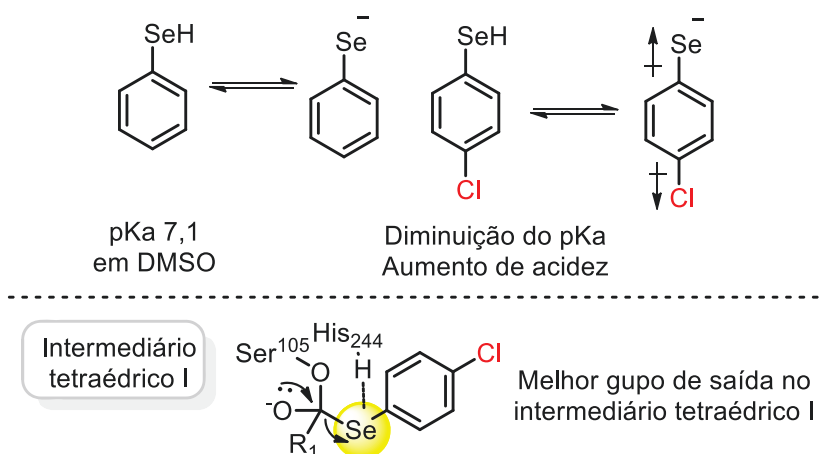
ⁱⁱⁱ Para todos os ensaios realizados, uma “reação” na ausência da lipase foi monitorada por 48 h a fim de detectar a ocorrência uma possível reação espontânea entre o álcool **18** e os selenoésteres **1-5**, em todos os casos, nenhum produto de acetilação foi observado.

selenoésteres, este composto apresenta a porção acila semelhante à tributirina, um triacilglicerídeo que as lipases apresentam a capacidade de hidrolisar naturalmente, fazendo com que haja uma melhor acomodação do selenoéster no sítio ativo da enzima.

Quando os selenoésteres **1** e **2** foram empregados como doadores acila (**Tabela 2**, Entrada 1 e 2) uma diferença significativa nas taxas de conversão foi observada. Para o selenoéster **2**, que possui o átomo de cloro na posição *para* do anel aromático, em apenas 5 h de reação, foi observada uma conversão de 50% enquanto para o selenoéster **1** este valor de conversão só foi obtido após 10 h de reação.

O aumento da velocidade da reação para o selenoéster **2** pode estar associado à substituição do anel aromático, e podemos iniciar relacionando a presença do átomo de cloro para o grupo de saída no intermediário tetraédrico I. A presença de um átomo de cloro retirador de densidade eletrônica por efeito indutivo na posição *para* no selenol, leva a uma polarização das ligações π do anel aromático, tornando o carbono ligado ao selênio mais eletropositivo. Com isso, o ânion selenolato é melhor estabilizado (base conjugada do grupo de saída mais estável) sendo o melhor grupo de saída no intermediário tetraédrico e consequentemente aumentando a velocidade de reação (**Esquema 21**)

Outro efeito que pode influenciar na estabilização da base conjugada é o efeito de campo dado pela presença de um átomo de cloro, pois as cargas ao longo do espaço se anulam, tornando a base conjugada mais estável (**Esquema 21**).⁹¹



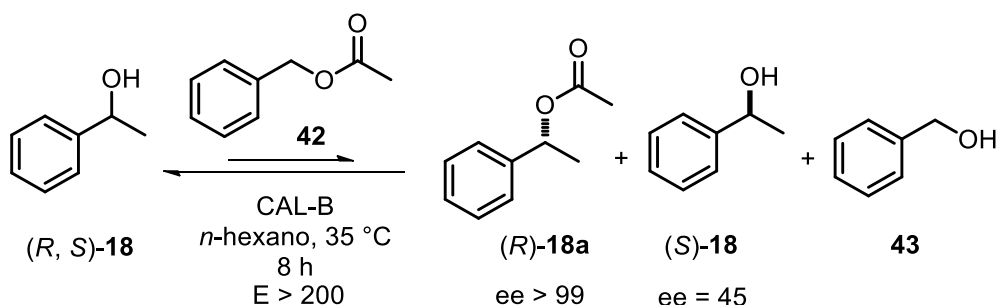
Esquema 21: Efeito do átomo de cloro na reatividade do selenoéster explicado pelo grupo de saída no intermediário tetraédrico I

Para o selenoéster, o efeito retirador de elétrons pode diminuir a capacidade do selênio em compartilhar elétrons com a carbonila, tornando-a mais eletrofílica e mais propensa a sofrer o ataque nucleofílico da serina da lipase.

Quando o selenoéster **3** foi avaliado como doador acila ocorreu um aumento da velocidade de reação, em 4 h de reação foi observada a conversão de 50% enquanto para o selenoéster **2**, esta mesma conversão foi atingida em 5 h (**Tabela 2**, Entradas 2 e 3). Este comportamento pode estar relacionado ao composto **3** apresentar um grupo metilênico na porção acila, pois é sabido na literatura que o aumento da porção acila de doadores acila pode influenciar no aumento da velocidade e enantiosseletividade das reações de RCE de álcoois secundários catalisadas pela lipase CAL-B.⁹²

O emprego do selenoéster **5**, por sua vez, resultou em uma diferença significativa no comportamento reacional no que diz respeito a enantiosseletividade da reação (**Tabela 2**, Entrada 5). Neste ensaio, foi observada uma baixa enantiosseletividade ($E = 5$), enquanto para os selenoésteres já discutidos, uma razão enantiomérica maior que 200 ($E > 200$) havia sido notado. Quando comparamos estruturalmente aos outros selenoésteres avaliados, pode-se sugerir que a baixa enantiosseletividade poder estar condicionada a possíveis alterações no sítio catalítico ou na conformação da enzima proporcionados pela porção benzílica selenoéster **5**.

Para tentar racionalizar esse comportamento, foi empregado o acetato de benzila **42** como doador acila na reação de transesterificação utilizando o álcool **18** como nucleófilo, *n*-hexano como solvente a 35°C (**Esquema 22**).

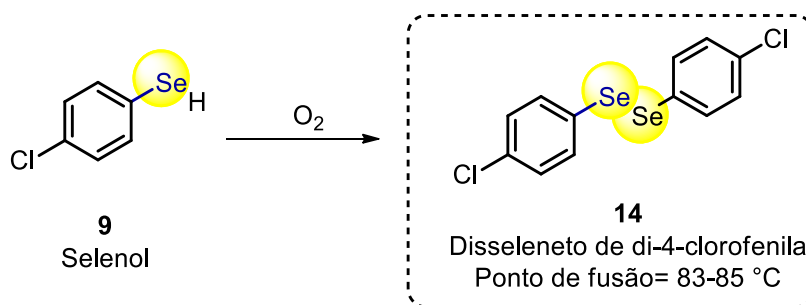


Esquema 22: Reação de transesterificação empregando acetato de benzila como doador acila

Quando o acetato de benzila foi empregado como doador acila na reação de transesterificação para a obtenção do composto **18** opticamente ativo, uma conversão de 31% foi observada 8 h de reação. Quanto à enantiosseletividade da reação foi possível observar uma razão enantiomérica maior que 200 ($E > 200$). Apesar da reversibilidade da reação, (uma vez que o grupo de saída é um álcool primário deslocando o equilíbrio para a regeneração do substrato), foi inicialmente a melhor estratégia para determinar se a baixa enantiosseletividade da reação empregando o selenoéster como doador acila estaria relacionada com a aplicação de ésteres benzílicos, porém não foi possível racionalizar este comportamento.

Uma vez que os selenoésteres foram empregados pela primeira vez em transformações enzimáticas, não foi possível racionalizar a causa da diminuição significativa da enantiosseletividade da lipase quando o selenoéster **5** foi avaliado como doador acila. Assim, estudos cinéticos ou de modelagem molecular são necessários para a compreensão deste comportamento.

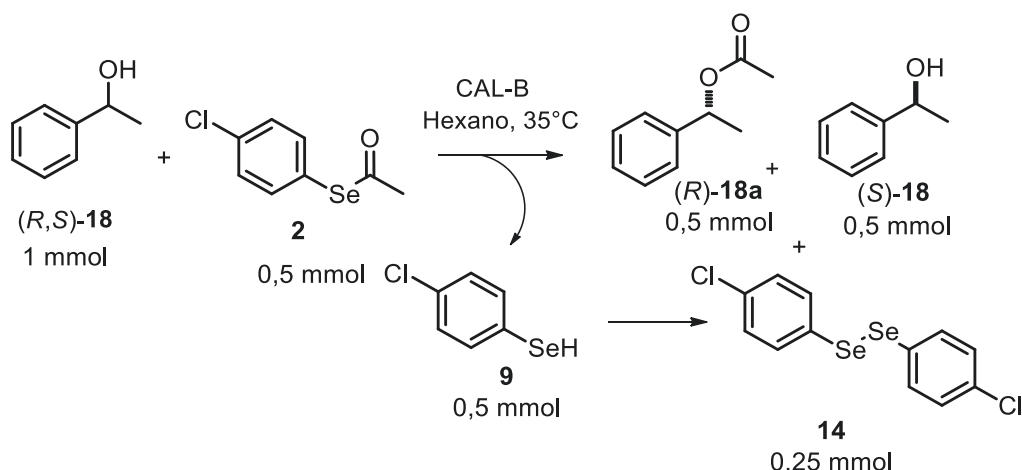
Para os próximos estudos, o selenoéster **2** foi selecionado pois, a diferença no tempo reacional na reação enzimática para a obtenção dos produtos quando comparado com o **3** e **4** não foram significativas (diferença de 1 h) (**Tabela 2**, Entrada 2, 3 e 4), A síntese do selenoéster **4** é obtida com baixo rendimento (69%), além do mau odor característico do selenoéster, selenol e disseleneto de diorganoíla correspondente, o selenoéster **2** foi facilmente obtido após 1 h de síntese com melhor rendimento (90%) que os outros selenoésteres, o selenol **9**, formado no mecanismo de ação quando utilizando o selenoéster **2**, é oxidado ao disseleneto **14** e este apresenta ponto de fusão entre 83-85°C, que facilitaria o processo de separação do subproduto por cristalização (**Esquema 23**)



Esquema 23: Ponto de fusão do disseleneto transformado na reação enzimática

3.4. AVALIAÇÃO DA ESTEQUIOMETRIA (RAZÃO DOADOR ACILA/SUBSTRATO) NA VELOCIDADE DE REAÇÃO

Idealmente, segundo a estequiometria de uma reação de acilação, um equivalente do doador acila reagiria com um equivalente do álcool para obter uma conversão de 100%, já para uma reação de RCE ideal somente 0,5 equivalente seria necessário, uma vez que somente um dos enantiômeros seria transformado. Com isso, para as reações empregando o selenoéster como doador acila, 0,5 mmol de selenoésteres tornaria a reação ainda mais promissora, pois todo o selenoéster seria transformado ao selenol que oxida ao disseleneto correspondente e facilitaria na purificação dos produtos (**Esquema 24**).



Esquema 24: Relação estequiométrica para as reações de RCE ideais empregando selenoésteres como doadores de acila.

Para a reação empregando 0,5 equivalente foi observado uma conversão de 28% em 5 h (**Figura 8**), e como pode ser observado a partir do platô formado na curva referente à esta reação, o valor de 50% de conversão não seria alcançado mesmo após um tempo maior de reação. Quando diferentes quantidades do doador acila **2** (1 mmol; 2 mmol; 3 mmol) foram empregadas na reação com 1 mmol do 1-feniletanol (**18**), a velocidade de reação foi diretamente influenciada com a quantidade de doador acila (**Figura 8**).

A conversão observada em 5 h com 1 e 2 equivalentes de doador acila, foi de 39% e 47%, respectivamente. Com isso, pode-se observar um aumento característico da velocidade da reação com o aumento do doador acila, sendo que com 3 equivalentes de doador acila, a conversão de 48% foi observada em apenas 4 h. A reação foi monitorada até 5 h e notou-se que a reação havia finalizado, pois a conversão de 50% foi notada (**Figura 8**).

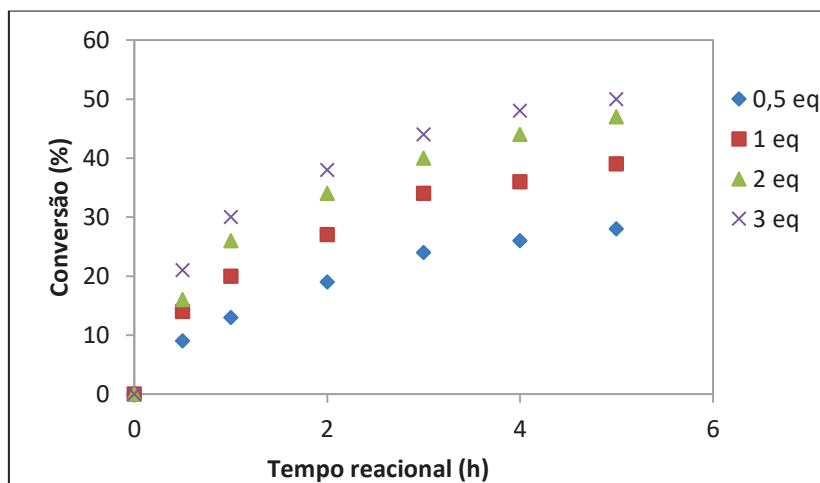
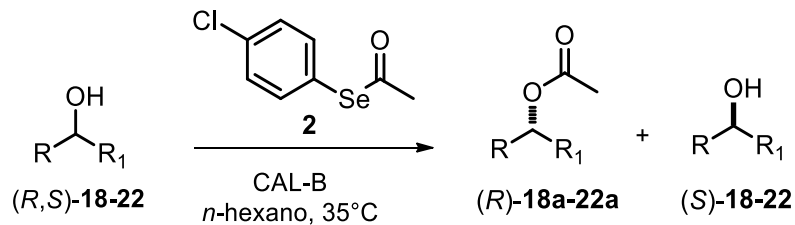
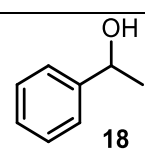
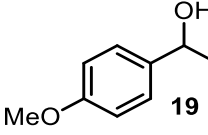
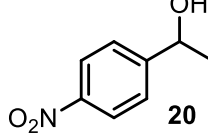
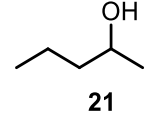
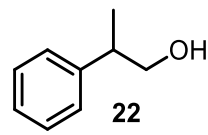


Figura 8: Gráfico da avaliação da influência do doador acila na velocidade reacional

3.5. ESCOPO DE SUBSTRATOS NAS RCE DOS ÁLCOOIS 18-22 EMPREGANDO O SELENOÉSTER (2) COMO DOADOR ACILA

Após a avaliação da estequiometria na velocidade de reação, esta etapa do trabalho consistiu na avaliação de nucleófilos nas reações de transesterificação empregando 3 equivalentes do selenoéster **2** como doador acila, uma vez que esta quantidade proporcionou uma maior velocidade de reação. Assim, álcoois secundários benzílicos *p*-substituídos, álcoois secundários alifáticos e álcool primário foram avaliados e os resultados são apresentados na **Tabela 3**:

Tabela 3: Avaliação dos nucleófilos nas reações de RCE com o selenoéster como doador acila

						
Entrada	Nucleófilo	t (h)	c ^a (%)	ee _s ^b (%)	ee _p ^b (%)	E ^c
1	 18	5	50	>99	>99	>200
2	 19	3	50	>99	>99	>200
3	 20	12	43	74	>99	>200
4	 21	3	53	>99 ^d	82	52
5	 22	0,5	49 ^e	41	43	4

Condições reacionais: Nucleófilo (0,1 mmol), CAL-B (20 mg), selenoéster (0,3 mmol), hexano (2 mL), 35 °C.

^a conversão: $c = ee_s / (ee_s + ee_p)$; ^b excesso enantiomérico determinado por comparação de áreas no cromatograma; ^c razão enantiomérica: $E = \ln \{ [ee_p (1 - ee_s)] / (ee_p + ee_s) \} / \ln \{ [ee_p (1 + ee_s)] / (ee_p + ee_s) \}$; ^d Determinado indiretamente via derivatização do álcool ao propionato correspondente; ^e determinado por comparação de áreas no cromatograma;

A reação de transesterificação empregando o selenoéster **2** com o álcool **18** como nucleófilo já foi discutida anteriormente, a qual levou a uma conversão de 50% em 5 h de reação com alta enantiosseletividade (**Tabela 3**, Entrada 1). Quando um grupo

doador de densidade eletrônica (grupo metoxila) foi inserido no anel aromático no álcool **19**, foi observado uma maior reatividade, pois em apenas 3 h a reação apresentou 50% de conversão com a mesma enantiosseletividade ($E > 200$) (**Tabela 3**, Entrada 2). Essa maior reatividade está associada ao grupo metoxila que doa densidade eletrônica ao anel aromático, então os elétrons do oxigênio ficam mais disponíveis para o ataque nucleofílico à carbonila.

A presença do grupo nitro na posição *para* do anel aromático no nucleófilo **20**, levou a diminuição na velocidade reacional, pois reação atingiu a conversão de 43%, o éster (*R*)-**20a** e o álcool (*S*)-**20** foram observados com excesso enantiomérico maior que 99% e 74% em 12 h, respectivamente, com mesmo valor de enantiosseletividade ($E > 200$) (**Tabela 3**, Entrada 3). Sabe-se que a presença de grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica ao anel aromático influenciam diretamente na cinética reacional e esses resultados estão de acordo com a literatura.⁹³

Um álcool secundário alifático também foi avaliado como nucleófilo na reação de transesterificação com o selenoéster **2** como doador acila. Quando pentan-2-ol **21** foi avaliado a reação levou a formação do produto (*R*)-**21a** com 53% de conversão e o (*S*)-**21** apresentou excesso enantiomérico maior que 99% e um $E = 52$ em 3 h (**Tabela 3**, Entrada 4). Patel e colaboradores⁹⁴ apresentaram em reações de transesterificação catalisadas pela lipase CAL-B empregando acetato de vinila como doador acila, a obtenção do álcool secundário alifático (*S*)-**21** com uma razão enantiomérica de 37 ($E = 31$) em 6 h de reação.

Poucos relatos são encontrados na literatura sobre da resolução cinética enzimática de álcoois secundários pouco volumosos, como é o caso dos alifáticos. Ressalta-se então que o selenoéster **2** foi um doador de acila eficiente, pois o álcool secundário alifático de interesse foi obtido em reação enantiosseletiva em curtos períodos de tempo.

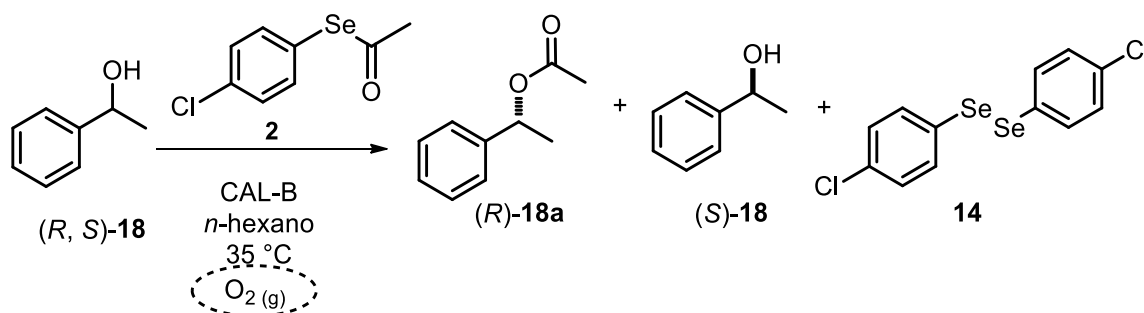
No que diz respeito ao álcool primário **22** que apresenta o centro estereogênico adjacente ao grupo de transformação química, quando foi avaliado como nucleófilo na reação de transesterificação com o selenoéster como doador acila, pode-se observar uma conversão de 49% após 30 min de reação, o excesso enantiomérico observado foi de 42% e um $E = 4$ (**Tabela 3**, Entrada 6). A reação de transesterificação do álcool **22** também foi realizada com acetato de vinila como doador acila e CAL-B como biocatalisador, e em 5 min de reação atingiu 89% de conversão e excesso enantiomérico do álcool (*R*)-**22** de 3 ($ee_s = 3$) e $E = 1$. Além disso, é conhecido na literatura sobre a baixa atividade de catálise e enantiosseletividade da lipase CAL-B para álcoois primários empregando acetato de vinila como doador acila.⁹⁵

Pode-se notar que apesar de ambas as reações apresentarem baixa enantiosseletividade, o emprego do selenoéster **2** como doador acila proporcionou um maior excesso enantiomérico para o álcool primário ($ee_s = 41\%$) do que o acetato de vinila como doador acila ($ee_s = 1$). Assim, o uso do selenoéster se mostrou interessante para a obtenção deste álcool primário enantiomericamente enriquecido. Além disso, é conhecido na literatura sobre a baixa atividade de catálise e enantiosseletividade da lipase CAL-B para álcoois primários empregando acetato de vinila como doador acila.

3.6. INFLUÊNCIA DA ATMOSFERA DE OXIGÊNIO DO MEIO REACIONAL

Nas reações de transesterificação com selenoésteres como doadores acila, têm-se a liberação do selenol como grupo abandonador e este composto é instável sob atmosfera de oxigênio, sendo oxidado ao disseleneto de diorganoíla. Desta forma, esta etapa do trabalho consistiu em avaliar a influência do fluxo de oxigênio no meio reacional, para avaliar se com a oxidação mais rápida do selenol influenciaria na velocidade de reação, sendo que os ensaios realizados até o momento foram realizados em vials fechados e o meio reacional era exposto ao ar somente para a retirada de alíquotas.

As reações de transesterificação sob atmosfera de gás oxigênio ($O_{2(g)}$) foram avaliadas utilizando 3 equivalentes do selenoéster **2** como doador acila e o composto **18** como nucleófilo (**Esquema 25**).



Esquema 25: Reação de RCE empregando selenoéster como doador acila sob atmosfera de $O_{2(g)}$

Os resultados foram comparados com a reação realizada anteriormente com 3 equivalentes do doador acila e foi plotado um gráfico da concentração *versus* o tempo reacional como é apresentado na **Figura 9**.

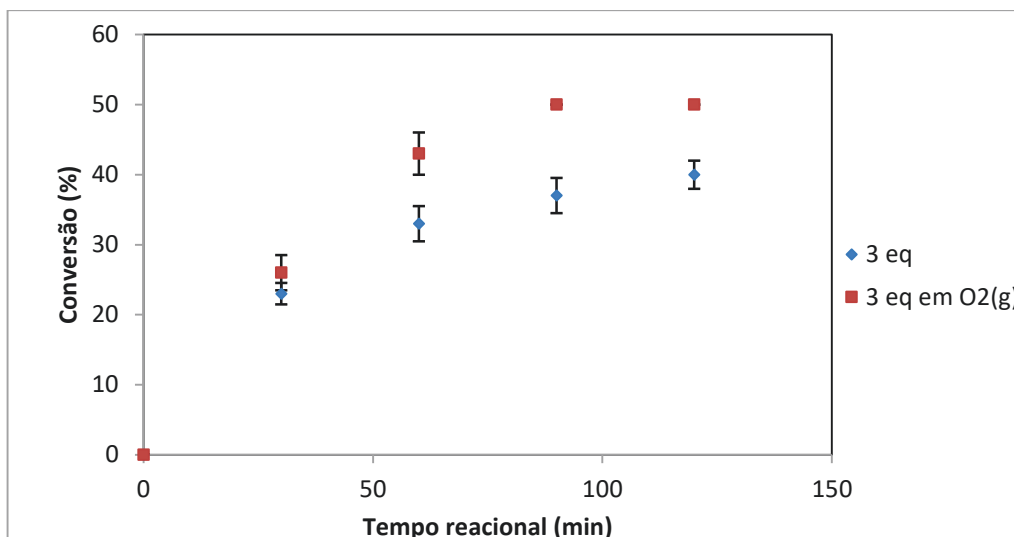
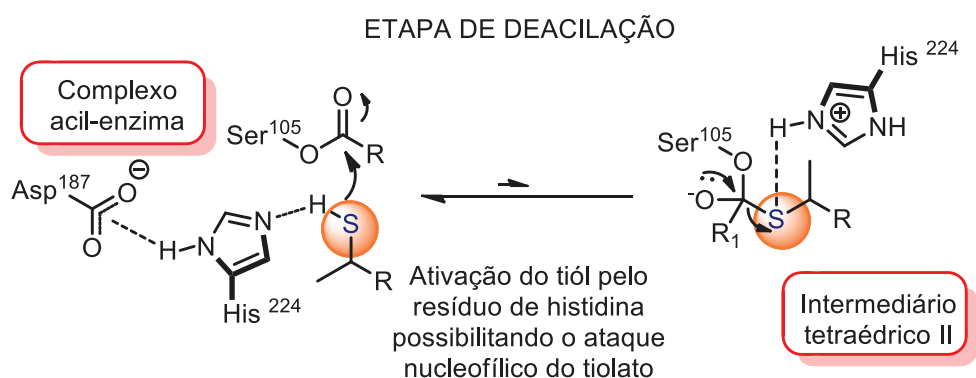


Figura 9: Gráfico da avaliação da influência da atmosfera de gás oxigênio no meio reacional

Os resultados obtidos demonstraram que a atmosfera de oxigênio no meio reacional levou a um aumento na velocidade de reação, pois em 1,5 h a reação atingiu 50% de conversão, enquanto sem o fluxo de oxigênio a conversão de 50% era atingida em 5 h de reação.

Öhrner e colaboradores,⁵² na tentativa da resolução cinética do tiol nas reações de transesterificação, acreditavam que devido ao caráter relativamente mais ácido ($pK_a = 10,3$ para PhSH em DMSO⁹⁶) comparado ao álcool ($pK_a = 18$ para PhOH em DMSO⁹⁷), poderia ser ativado pelo resíduo de histidina, proporcionando o ataque nucleofílico do enxofre ao complexo acil-enzima (como o tiol é considerado um nucleófilo mole devido à alta polarizabilidade do átomo de enxofre, não atacaria prontamente um eletrófilo duro como o carbono carbonílico do complexo acil-enzima). Contudo, o tioéster de interesse não foi observado e o insucesso da reação foi explicado pelo intermediário tetraédrico II na etapa de deacilação, onde o melhor grupo de saída é o tiol, uma vez que é uma base mais fraca que a serina do sítio ativo (**Esquema 26**).



Esquema 26: Propostas do mecanismo de ação da lipase para a resolução do tiol



Nas reações de transesterificação sob atmosfera de oxigênio a competição entre o selenol e o álcool pelo resíduo de histidina não ocorreria, pois o oxigênio proporcionaria um aumento da velocidade de oxidação do selenol presente no meio para o disseleneto de diorganoíla, e conseqüentemente, um aumento na velocidade de reação.

Devido às polaridades semelhantes entre o etanoselenoato de 4-clorofenila (**2**) e o acetato de 1-feniletila (**18b**), a separação por cromatografia em coluna não é trivial. Com o aumento da velocidade de reação proveniente pela atmosfera de oxigênio,

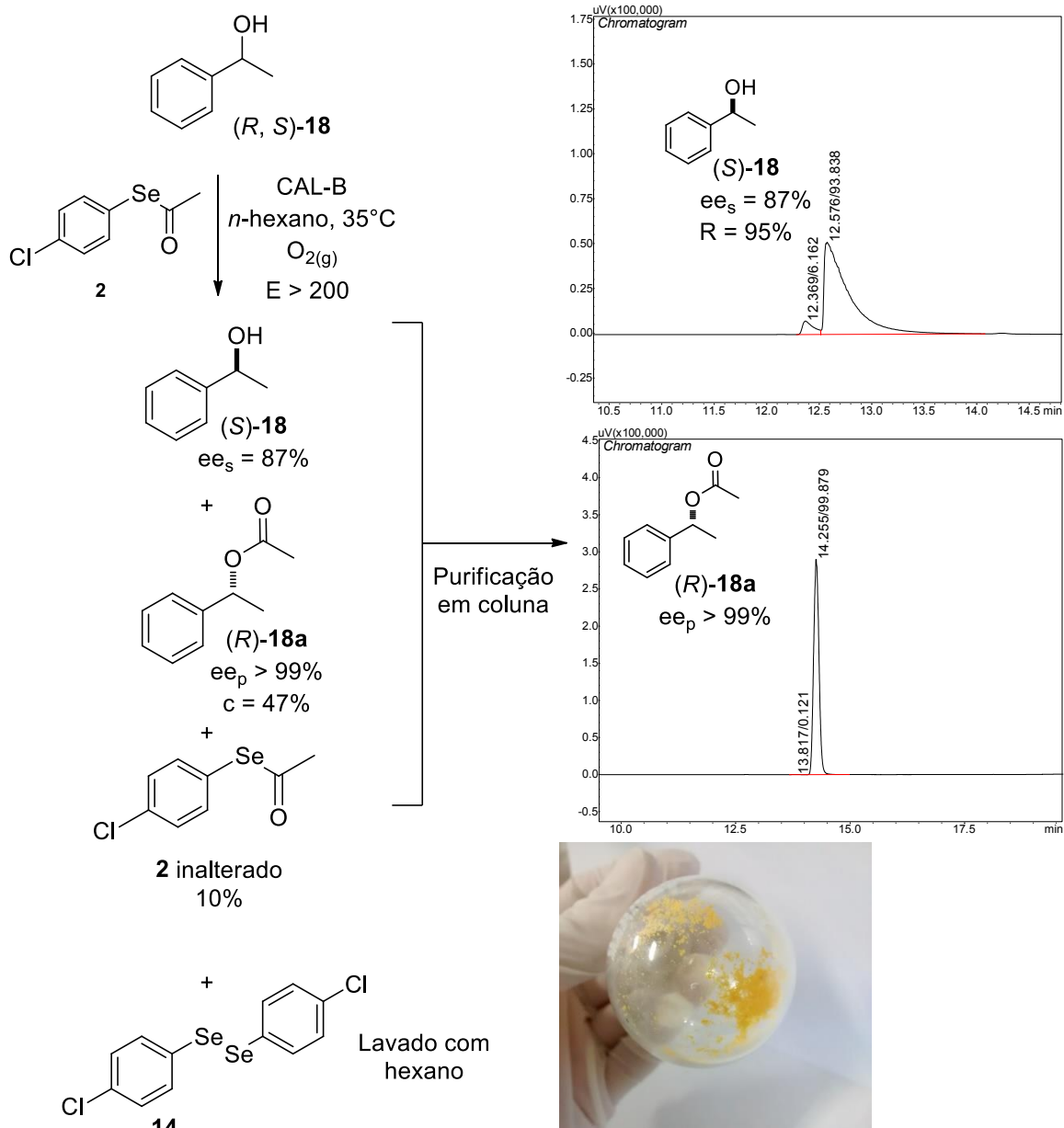
possibilitou emprego de menores quantidades do selenoéster nas reações em escala preparativa, visando facilitar a etapa de purificação.

Assim, a reação de RCE em escala preparativa foi avaliada com o álcool **18** como nucleófilo, 1 equivalente do selenoéster **2** como doador acila, n-hexano como solvente a 35 °C e atmosfera de oxigênio. A reação foi acompanhada por análise em CG e, ao término (5 h), a conversão de 47% foi atingida, o substrato foi observado com excesso enantiomérico de 87% e o produto com ee > 99% e um E > 200. (**Esquema 28**). Após a rotaevaporação do solvente, os cristais de disseleneto foram lavados com pequenas porções de hexano a baixa temperatura, e então a fase orgânica foi submetida para purificação por cromatografia em coluna para separar o álcool, éster e o selenoéster (10%)^{iv} inalterado da reação.

Após a lavagem, o composto **14** foi submetido à análise de RMN de ¹H, o qual apresentou alta pureza. O álcool foi recuperado com alta pureza^v e o excesso enantiomérico de 87% foi mantido após a purificação e com rendimento de 95%. Embora não tenha sido possível o isolamento do selenoéster inalterado **2** do éster **18a** por esta etapa de purificação, o excesso enantiomérico do (*R*)-**18a** foi mantido a >99% evidenciando a irreversibilidade da reação (**Esquema 28**).

^{iv} Determinado por comparação de áreas no CG.

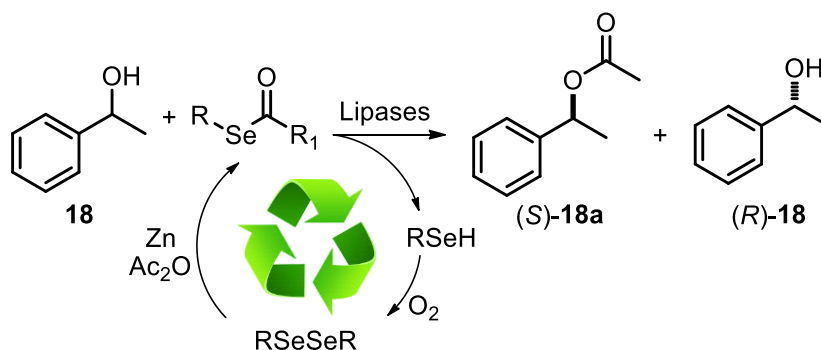
^v Determinado por CG.



Esquema 28: Reação de RCE em escala preparativa

Por fim, quando o selenoéster **2** foi utilizado como doador acila na reação de transesterificação do álcool secundário **18**, possibilitou a formação dos compostos opticamente ativos de interesse, que com a liberação do selenol oxidado ao disseleneto correspondente, caracterizou a reação como irreversível. (**Esquema 29**).

O disseleneto foi recuperado com alta pureza, o que possibilita posteriores aplicações. Um exemplo é o emprego do disseleneto para a síntese do selenoéster, que pode novamente ser aplicado como doador acila do 1-feniletanol (**18**) ou mesmo em outras reações de RCE.



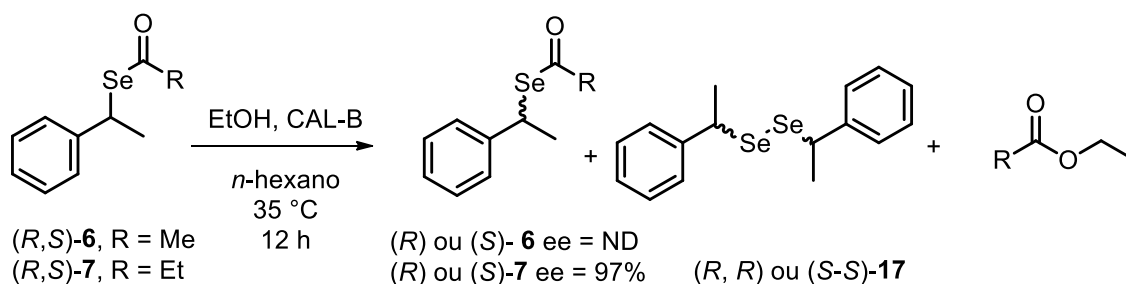
Esquema 29: Aplicação dos selenoésteres como doadores acila na RCE do 1-feniletanol **18** e a versátil possibilidade da recuperação dos disselenetos de diorganoila correspondentes.

Para este caso empregando o selenoéster **2** como doador acila uma baixa eficiência atômica foi observada (24,9%), em contrapartida, os subprodutos recuperados podem ser reaproveitados e desta forma, uma menor quantidade de resíduos é gerada.

3.8. REAÇÃO DE TRANSESTERIFICAÇÃO DE SELENOÉSTERES QUIRAIS CATALISADA PELA CAL-B

Considerando que até o momento não se tinha o relato do uso de selenoésteres como substratos em reações catalisadas por lipases e que com os estudos discutidos neste trabalho evidenciaram que as lipases apresentam atividade frente a estes compostos, esta etapa consistiu na avaliação da enantiosseletividade da CAL-B frente a selenoésteres quirais.

Para isso, a reação de transesterificação do selenoéster **6** foi realizada com etanol como nucleófilo, *n*-hexano como solvente e a CAL-B como biocatalisador sob atmosfera de oxigênio. No entanto, não foi possível resolver o selenoéster cromatograficamente e, por isso, os excessos enantioméricos não foram determinados (ND). Assim, os ensaios foram realizados com o selenoéster **7**, e foi possível notar um excesso enantiomérico de 97% para o enantiômero *R* ou *S* após 12 h de reação. (**Esquema 30**).

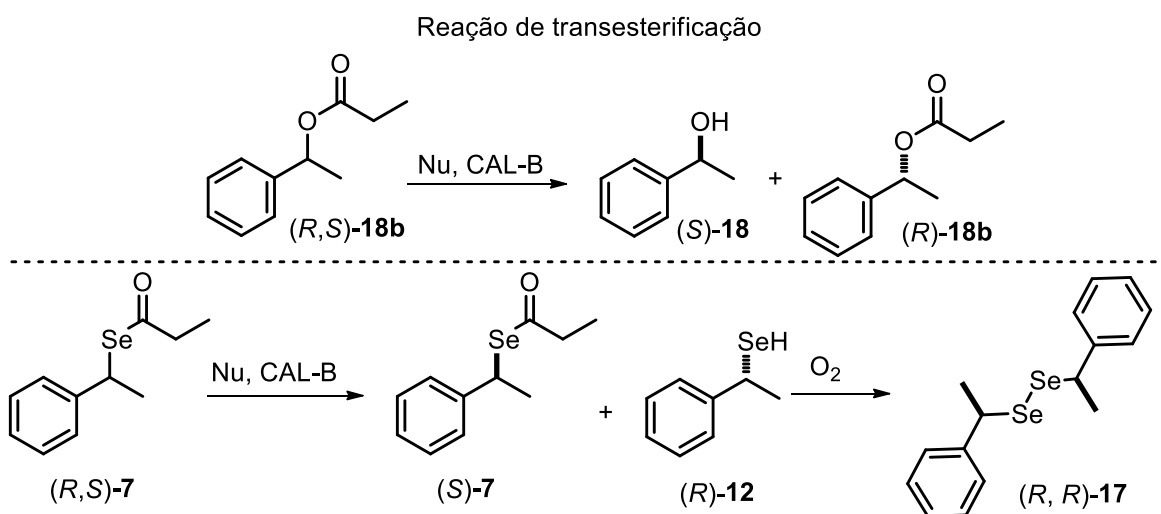


Esquema 30: Reação de transesterificação do selenoéster quiral empregando etanol como nucleófilo. Condições reacionais: selenoéster (0,1 mmol), etanol (1 mmol), *n*-hexano (2 mL) e CAL-B (20 mg).

A CAL-B apresentou discriminação enantiomérica frente ao selenoéster o qual foi observado com alto excesso enantiomérico, porém não foi possível observar a conversão desta reação ou mesmo o excesso enantiomérico do disseleneto transformado através da análise cromatográfica em fase gasosa empregando uma fase estacionária quiral.

Não se tem relatos sobre a síntese deste selenoéster, portanto, não foi possível determinar configuração absoluta por comparação com a literatura. Porém, é sabido sobre a enantiopreferência da CAL-B frente a uma série de álcoois secundários e ésteres correspondentes, que nos leva a uma previsão da enantiopreferência fazendo-se uma breve analogia.

O selenoéster **7** apresenta semelhanças estruturais ao éster de oxigênio **18b**, e como a CAL-B apresenta enantiopreferência pelo enantiômero *R* do éster **18b** em uma reação de transesterificação, o álcool *R* é observado.^{53j} Analogamente, com o selenoéster **7** nas reações de transesterificação, se a enzima apresentar preferência pelo enantiômero *R* do selenoéster, o selenol *R* é gerado, que depois de oxidado leva a formação do disseleneteno (*R, R*)-**17** e o selenoéster (*S*)-**7** inalterado (**Esquema 31**).



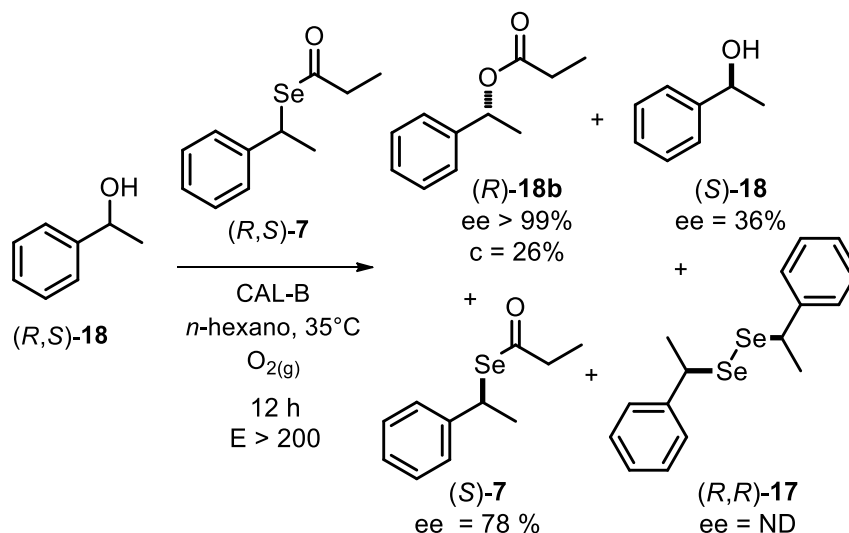
Esquema 31: Previsão da enantiopreferência da CAL-B frente ao selenoéster quiral

Além disso, quando Öhrner⁵² avaliou o tioéster quiral como doador acila (item 1.7.3.3) na RCE do composto **18** catalisada pela CAL-B, o tiol com configuração *R* foi observado, o que permite fortes indícios sobre discriminação enantiomérica frente à selenoésteres. Como dito, a enantiopreferência da CAL-B frente aos selenoésteres é uma previsão fazendo-se uma analogia com ésteres análogos, e ainda não são dados conclusivos frente à configuração absoluta dos compostos **7** e **17**.

3.8.1. Resolução cinética dupla do selenoéster do álcool catalisada pela CAL-B

Tendo em vista os altos valores de excessos enantioméricos para o selenoéster proporcionados pela CAL-B com etanol como nucleófilo e os estudos relatados por Öhrner⁵² para o tioéster quiral, permitiu o emprego do selenoéster quiral **7** como doador acila na RCE do 1-feniletanol (**18**). As reações de transesterificação foram realizadas com 1 equivalente do selenoéster **7**, *n*-hexano como solvente, a uma temperatura de 35 °C sob atmosfera de oxigênio.

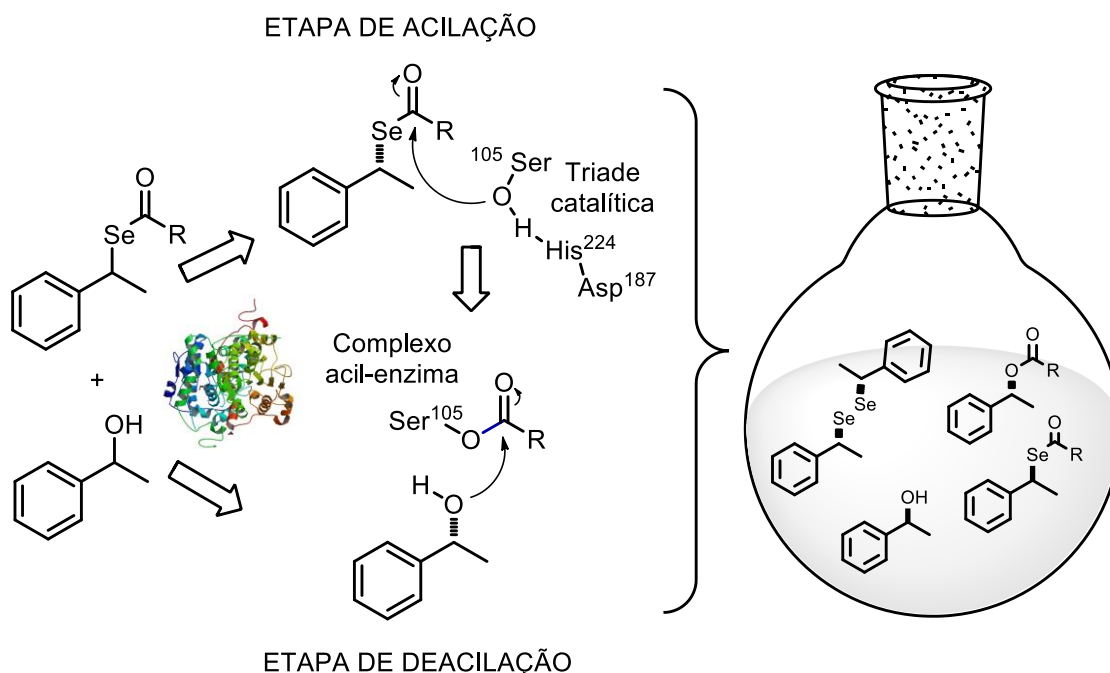
Após 12 h de reação foi observada uma conversão de 26%, onde o álcool (*S*)-**13** e o éster (*R*)-**18b** foram observados com excesso enantiomérico de 36% e maior que 99%, respectivamente, em uma reação enantiosseletiva ($E > 200$). O selenoéster quiral (*S*)-**7** pode ser observado com excesso enantiomérico igual a 78 (ee = 78%) (**Esquema 32**).



Esquema 32: Reação de transesterificação empregando selenoéster quiral **7** como doador acila

Nas reações de resolução cinética via reações de transesterificação clássicas, somente o nucleófilo ou o doador acila é quiral. Neste caso, o emprego do álcool e do selenoéster quiral na reação de RCE, possibilitou observar altos excessos enantioméricos para o álcool, éster e selenoéster.

A discriminação enantiomérica pelo selenoéster ocorre na etapa de acilação, que leva ao selenoéster (*S*) inalterado, a liberação do selenol (*R*) que é oxidado ao disseleneto (*R,R*). O complexo acil-enzima formado sofre ataque nucleofílico do álcool (*R*) presente no meio que leva a formação do éster (*R*) e álcool (*S*) inalterado enantiomericamente enriquecidos (**Esquema 33**).



Esquema 33: Etapa de acilação e deacilação com selenoésteres quirais como doadores acila em reações de RCE do 1-feniletanol

Até o momento não foi possível determinar a enantiopreferência enzimática e algumas estratégias experimentais têm sido avaliadas no momento para determinar a configuração absoluta dos compostos envolvidos. Apesar disso, os ensaios realizados empregando lipases mostrou-se ser uma rota eficiente para a obtenção de selenoésteres quirais bem como aos disselenetos quirais, sendo estes importantes compostos empregados como materiais de partida em síntese orgânica ou avaliadas quanto a sua atividade antioxidante.^{98,99}

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste trabalho foi relatada a síntese de selenoésteres para aplicação como doadores acila nas reações de resolução cinética de álcoois catalisada por lipases. A síntese foi realizada via adaptação de metodologia descrita na literatura e a maioria dos selenoésteres foi obtida com bons rendimentos, em curtos períodos, em uma reação com pouca quantidade de resíduos.

Devido à promiscuidade catalítica das lipases, pela primeira vez pode-se observar a clivagem das ligações carbonila-selênio para uma série de selenoésteres catalisadas por diferentes lipases disponíveis comercialmente. Além disso, a coloração observada serviu como um indicativo qualitativo do progresso reacional.

Neste sentido, diversos substratos puderam ser avaliados como nucleófilos nas reações de transesterificação com selenoésteres como agentes acilantes, que não influenciaram significativamente na enantiosseletividade da CAL-B quando comparado com a literatura com acetato de vinila como doador acila. Por outro lado, para o álcool primário maiores excessos enantioméricos foram notados nas reações de transesterificação com selenoésteres como doadores acila, o que possibilita a sua obtenção na forma enantiomericamente enriquecida.

A atmosfera de oxigênio nas reações de transesterificação influenciou diretamente no aumento da velocidade de reação, o qual se deve a oxidação mais rápida do selenol, eliminando possíveis inibições enzimáticas.

Os selenoésteres quando avaliados como doadores acila tornaram as reações avaliadas irreversíveis, uma vez que os produtos de interesse foram recuperados com alta pureza enantiomérica após a etapa de purificação dos produtos obtidos em escala preparativa.

Quando o selenoéster quiral foi submetido à reação enzimática, pode-se observar alta enantiosseletividade da CAL-B na reação de transesterificação do selenoéster com etanol como nucleófilo. Além disso, permitiu a avaliação do selenoéster como doador acila na reação do 1-feniletanol, e altos excessos enantioméricos foram observados para o 1-feniletanol, acetato de 1-feniletila e o selenoéster. Para o disseleneto de diorganoíla transformado não foi possível observar o excesso enantiomérico via cromatografia em fase gasosa em coluna quiral.

Com o andamento desta pesquisa, demonstramos inovação quanto a aplicação de lipases em síntese orgânica, principalmente pela habilidade dos sítios ativos em reconhecer e clivar as ligações CO-Se e grande versatilidade sintética dos selenoésteres.

Como perspectivas do trabalho se têm a continuação do estudo dos selenoésteres através da:

- Otimização da reação em escala preparativa sob atmosfera de oxigênio visando diminuir a quantidade de selenoéster empregado com o intuito de facilitar o processo de purificação;
- Estudo da síntese do selenoéster quiral visando a aplicação em reações enzimáticas em escala preparativa para isolamento e posterior determinação da configuração absoluta destes compostos;
- Estudos cinéticos, modelagem molecular e cristalografia de Raios X.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX200 (4,7 Tesla) operando com frequência de 200 MHz para o núcleo de hidrogênio e 50 MHz para carbono, e em um espectrômetro DPX400 (9,4 Tesla) operando com frequência de 400 MHz para o núcleo de hidrogênio e 100 MHz para carbono. Os deslocamentos (δ) nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C são expressos em relação ao tetrametilsilano ($\delta_{\text{TMS}} = 0,00$). Dados de RMN de ^1H foram relatados como se segue: deslocamento químico em ppm (δ), multiplicidade (s = singlete, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, q = quarteto, sext = sexteto, m = multiplete), constante de acoplamento (Hz) e intensidade relativa. Dados de RMN de ^{13}C são relatados como se segue: deslocamento químico em ppm (δ).

Os espectros no infravermelho foram obtidos em um espectrômetro BOMEM MB100, em pastilha de brometo de potássio (KBr) na região do infravermelho médio e foram relatados como se segue: número de onda (cm^{-1}).

Os espectros de massas foram obtidos em um CG-EM Shimadzu QP-5050A com coluna capilar DB-5 com detecção via espectrometria de massas, ionização por impacto de elétrons (70 eV), injetor do modo split a 250 °C.

As análises via cromatografias em camada delgada (CCD) foram realizadas em placas de vidro, utilizando-se sílica gel 60G (F 254) da Vetec®. As eluições foram feitas em solventes orgânicos puros ou combinados. As revelações das placas foram obtidas por irradiação com lâmpada ultravioleta em 254/366 nm, iodo ressublimado e revelador de vanilina sulfúrica e aquecimento.

As purificações via cromatografia em coluna foram realizadas em coluna de vidro, preenchida com sílica flash 60* (220-440 mesh) da Sigma-Aldrich®. O diâmetro interno e a altura das colunas variaram de acordo com a quantidade de material a ser purificado. As eluições foram realizadas em solventes orgânicos combinados e as frações coletadas foram evaporadas sob pressão reduzida, em evaporador rotativo.

Para o acompanhamento das reações via cromatografia gasosa foi utilizado um cromatógrafo a gás Shimadzu GC-17A com detector de ionização em chama (DIC) e coluna capilar quiral Chirasil-Dex CB de fase estacionária de β - ciclodextrina, com dimensões 25 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro, utilizando um volume de injeção de 1 μL com razão split de 1: 20, com a temperatura do injetor e detector de 275 °C. Foi utilizada a programação de temperatura adequada para a separação de cada composto.

Para a determinação da rotação óptica específica do composto **18**, foi utilizado um equipamento modelo Jasco P2000 com cela contendo 1 cm de caminho óptico, utilizando hexano como solvente.

Para as reações de RCE foi utilizada a enzima CAL-B suportada em resina acrílica (Novozyme® 435), a qual foi obtida comercialmente.

O excesso enantiomérico foi calculado, através da diferença de áreas entre os picos dos enantiômeros determinados por cromatografia a gás (Equação 2):

$$\text{excesso enantiomérico (\%)} = \frac{(R) - (S)}{(R) + (S)} \times 100$$

Equação 2: Cálculo do excesso enantiomérico do substrato

A conversão nas reações enzimáticas foi calculada através da Equação 3:

$$c = \frac{e.e.s}{(e.e.s + e.e.p)}$$

Equação 3: Conversão da reação enzimática

A razão enantiomérica (E) da reação de RCE foi calculada através da Equação 1:

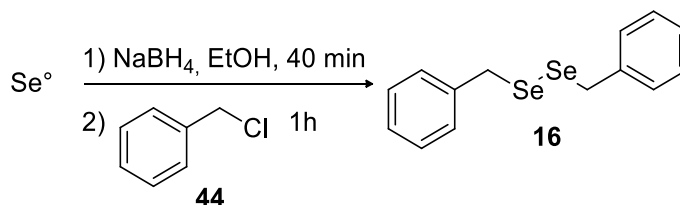
$$E = \frac{\ln \frac{[e.e.p (1 - e.e.s)]}{(e.e.p + e.e.s)}}{\ln \frac{[e.e.p (1 + e.e.s)]}{(e.e.p + e.e.s)}}$$

Equação 1: Razão enantiomérica

As configurações absolutas dos compostos **18-21b** foram determinadas por comparação com as configurações absolutas encontradas na literatura para a CAL-B uma vez que a enantiopreferência enzimática para esses compostos é bem descrita na literatura. Para o álcool **22** se deu através do isolamento dos compostos na reação de hidrólise do éster **22a** mediado pela lipase PPL, via cromatografia flash utilizando como eluente: hexano/ acetato 9/1, obtendo o álcool **22**, seguido de análise polarimétrica. Assim, o álcool **22** apresentou desvio óptico de $\alpha_D^{20} = -3,5$ ($c = 0,314$, CHCl_3) equivalendo ao enantiômero (-)(S)-**22**.

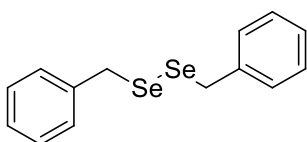
5.2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.2.1. Síntese do disseleneto de dibenzila (16)



Esquema 34: Síntese do disseleneto de dibenzila (16)

A síntese do disseleneto foi realizada segundo metodologia descrita por Mello, M. B. M.¹⁰⁰ Em um balão de 50 mL de duas bocas sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados o NaBH₄ (10 mmol, 0,404g) e selênio elementar (15 mmol, 1,17g) então foi adicionado o etanol anidro em frações (10 mL) e uma solução de coloração vermelho escuro foi observada. Após 40 min, foi adicionado o cloreto de benzila (10 mmol, 1,15mL) e um precipitado branco foi formado e a reação foi mantida sob agitação por mais 1 h. O sistema reacional foi aberto para oxidação do selenol formado e após 30 min o produto foi extraído acetato de etila (3x 20 mL), as fases orgânicas foram lavadas com solução saturada de NaCl, secadas com MgSO₄, filtrado e concentrada a vácuo. O disseleneto de dibenzila foi obtido com 87% de rendimento após recristalização em etanol.



16

Disseleneto de dibenzila

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Se}_2$
341,94 g mol⁻¹

Disseleneto de dibenzila (**16**)

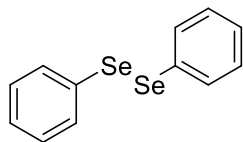
Rendimento: 87%, sólido amarelo.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 3,82 (s; 4H); 7,35-7,19 (m; 10H).

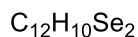
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 32,64; 127,07; 128,42; 129,00; 139,02.

5.2.2. Purificação e caracterização dos disselenenotos 13-15

Os disselenetos de diorganoíla **13-15** estavam disponíveis no laboratório e passaram por processos de purificação e caracterização por RMN de ¹H e ¹³C.

**13**

Disseleneto de difenila



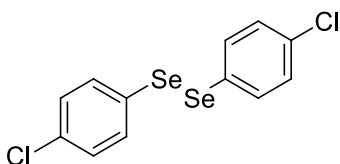
313,91

Disseleneto de difenila (**13**)**RMN de ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , TMS), δ (ppm):

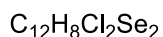
7,28-7,21 (m; 6H); 7,63-7,58 (m; 4H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 127,71; 129,16;

130,93; 131,55.

**14**

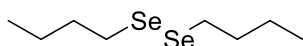
Disseleneto de di-4-clorofenila

381,83 g mol⁻¹Disseleneto de di-4-clorofenila (**14**)**RMN de ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , TMS), δ (ppm):

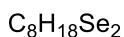
7,26-7,20 (m; 8H); 7,54-7,47 (m; 8H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 128,79; 129,35;

133,30; 137,34.

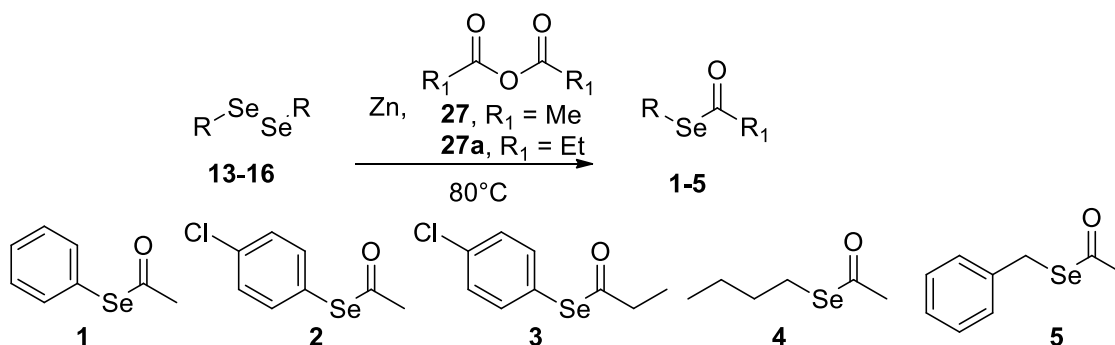
**15**

Disseleneto de dibutila

273,97 g mol⁻¹Disseleneto de dibutila (**15**)**RMN de ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , TMS), δ (ppm): 0,93(t; $J = 7,24$; 6H); 1,51-1,32 (m; 4H); 1,79-1,64 (m;4H), 2,92 (t; $J = 7,24$; 4H).**RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3): 13,52; 22,60; 29,93;

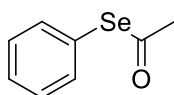
33,05.

5.2.3. Síntese, purificação e caracterização dos selenoésteres 1-5

**Esquema 35:** Síntese dos selenoésteres 1-5

A síntese dos selenoésteres foram realizadas via adaptação da metodologia descrita por Godoi, M..¹⁰¹ Em um balão de 10 mL equipado de agitação magnética sob

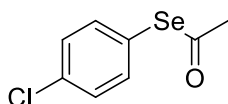
atmosfera de argônio, foi adicionado o 2,2 mmol de anidrido de ácido (anidrido acético **27**: 0,22 g, 0,20 mL; anidrido propanoico **27a**: 0,280 g, 0,280 mL), 1,1 mmol de zinco em pó (0,072g) seguido de 1 mmol do disseleneto de diorganoíla (**13**: 0,312 g; **14**: 0,381 g; **15**: 0,272 g, 0,190 mL; **16**: 0,340g). As reações foram mantidas a 80°C sob agitação e foram monitoras por CCD até o consumo total do material de partida. Ao fim das reações, foi adicionado uma solução de NaHCO₃ (10 mL) e o conteúdo do balão foi transferido para um funil de separação. O produto foi extraído com acetato de etila (3 x 10 mL) e as porções orgânicas foram lavadas com solução saturada de NaCl (10 mL) e então secadas com MgSO₄, filtradas e concentradas a pressão reduzida. Os selenoésteres foram purificados por cromatografia de coluna em sílica *flash* utilizando hexano como eluente para isolar os disselenetos de diorganoíla remanescentes então hexano: acetato de etila 9:1 como eluente.

**1**

etanoselenoato de fenila

C₈H₈OSeM.M. 199,97 g mol⁻¹Etanoselenoato de fenila (**1**)

Rendimento: 83%, (t = 2h), óleo amarelo.

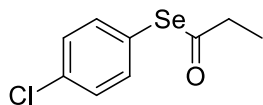
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 2,45 (s; 3H), 7,38-7,35 (m; 3H), 7,52-7,50 (m; 2H).**RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): 34,06; 126,76; 128,98; 129,41; 135,76; 192,69.**CG-EM** (70ev), m/z (intensidade relativa): 200 (M⁺, 12), 158 (30), 129 (1), 117 (3), 93 (1) 78 (26) 65 (4) 51 (9) 43 (100).**IV** (cm⁻¹): 3057, 2964, 2916, 1725, 1475, 1437, 1348, 1097, 1020, 937, 739, 689.**2**

etanoselenoato de 4-clorofenila

C₈H₇ClOSeM.M. 233,94 g mol⁻¹Etanoselenoato de 4-clorofenila (**2**)

Rendimento: 90%, (t = 1h), óleo amarelo.

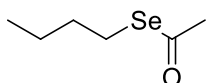
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 2,47 (s; 3H), 7,49-7,32 (m; 4H).**RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): 34,23; 124,99; 129,84; 135,66; 137,18; 196,07.**CG-EM** (70ev), m/z (intensidade relativa): 234 (M⁺, 1), 192 (12), 156 (9), 130 (1) 117 (2), 112 (9), 99 (1), 85 (1) 75 (7) 63 (2) 50 (3) 43 (100).**IV** (cm⁻¹): 3082, 3040, 2920, 1711, 1472, 1385, 1348, 1090, 1011, 959, 816.

**3**

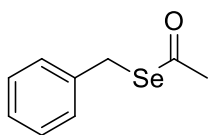
propanoselenoato de 4-clorofenila

 C_9H_9ClOSe

M. M. 247,95

Propanoselenoato de 4-clorofenila (**3**)**Rendimento:** 79%, (t = 2 h), óleo amarelo.**RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 1,21 (t, $J = 7,45$ Hz, 3 H), 2,72 (q, $J = 7,45$ Hz, 2H); 7,35-7,32 (m, 2H); 7,43-7,406 (m, 2H).**RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): 9,40; 41,1; 124,54; 129,55; 135,31; 137,08; 200,34.**CG-EM** (70 ev), m/z (intensidade relativa): 248 (M^+ , 3); 191 (4) 156 (7) 130 (1); 112 (5) 99 (1); 75 (6); 63 (2); 57 (100).**IV** (cm^{-1}): 2980, 2939, 2905, 1723, 1473, 1408, 1387, 1088, 1011, 980, 814.**4**

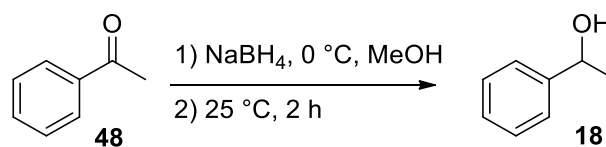
etanoselenoato de butila

 $C_6H_{12}OSe$ M.M. 180,01 g mol^{-1} Etanoselenoato de butila (**4**)**Rendimento:** 66%, (t = 6 h), óleo amarelo.**RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 0,91 (t; $J = 7,27$; 3H), 1,29-1,47 (m; 2H), 1,58-1,72 (m; 2H), 2,40 (s; 3H), 2,91 (t, $J = 7,27$; 2H),**RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): 13,49, 23,00, 25,67, 32,49, 34,79, 198,05.**CG-EM** (70ev), m/z (intensidade relativa): 180 (M^+ , 8), 136 (1), 124 (1), 109 (1), 95 (2) 84 (7) 57 (8) 49 (8) 43 (100)**IV** (cm^{-1}): Em análise**5**

etanoselenoato de benzila

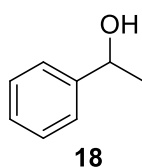
 $C_9H_{10}OSe$ M.M. 213,99 g mol^{-1} Etanoselenoato de benzila (**5**)**Rendimento:** 77% (t = 12 h) óleo amarelo**RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 2,40 (s; 3H), 4,14 (s; 3H), 7,21-7,16 (m; 5H).**RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): 29,51; 34,65; 126,94; 128,58; 128,84; 139,12; 197,36.**CG-EM** (70 ev), m/z (intensidade relativa): 214 (M^+ , 1), 172 (8), 165 (1), 117 (9), 105 (1), 91 (100) 77 (1), 65 (15), 63 (4), 51 (3), 43 (41).**IV** (cm^{-1}): 3084, 3061, 3028, 2935, 1711, 1493, 1452, 1350, 1103, 945, 758, 696.

5.2.4. Síntese e caracterização do 1-feniletanol (**18**)

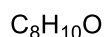


Esquema 36: Síntese do 1-feniletanol (**18**)

Em um balão de 25 mL contendo uma solução de acetofenona (20 mmol, 2,43 g) em 20 mL de metanol mantido a 0 °C, foi adicionado NaBH₄ (22 mmol, 0,82 g) em porções. Ao fim da adição, o banho de gelo foi retirado, e a reação mantida a 25 °C e acompanhada por CCD até o consumo total do material de partida (3 h). O metanol foi rotaevaporado e ao sólido resultante foi adicionado 10 mL de NH₄Cl, o pH da solução foi ajustado para 7 com solução 1 mol L⁻¹ de HCl. A fase aquosa foi lavada com diclorometano (3 x 10 mL), as fases orgânicas foram secadas com MgSO₄ e concentradas em rotaevaporador. O produto foi obtido com 92% de rendimento.



1-feniletanol



M. M.: 122,16 g mol⁻¹

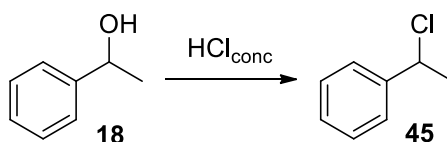
1-feniletanol (**18**)

Rendimento: 92%, óleo incolor.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 1,48 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); 1,99 (sl, H lábil); 4,88 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H); 7,20- 7,39 (m, 5H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 25,12; 70,38; 125,37; 127,44; 128,48; 145,81.

5.2.5. Síntese do cloreto de 1-feniletila (**45**)

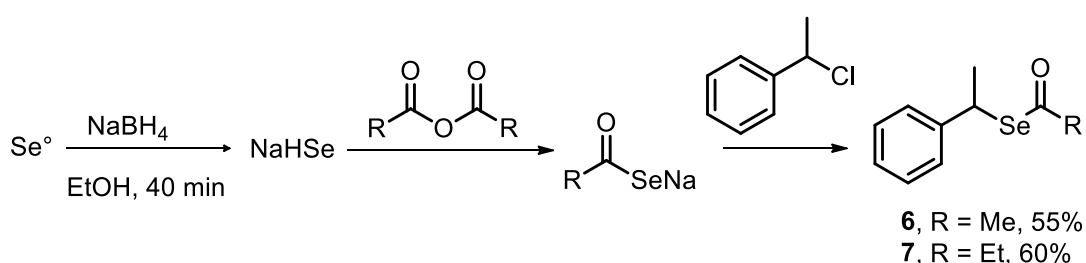


Esquema 37: Síntese do cloreto de 1-feniletila (**45**)

Em um funil de separação de 200 mL foi adicionado o 1-feniletanol (**18**) (16,7 mmol, 2,040 g) e então cuidadosamente com a pipeta de Pausteur foi adicionado 5 mL do

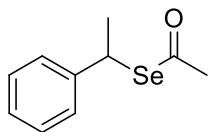
ácido clorídrico concentrado (HCl 36%) em porções. Então o meio reacional foi levemente agitado e mantido por 20 minutos em repouso. Após o tempo pré-determinado o produto foi extraído com diclorometano (3 x 20 mL) e as fases orgânicas foram juntadas e neutralizadas com solução saturada de NaHCO_3 (2 x 10 mL) lavadas com solução saturada de NaCl (10 mL) e então secadas com MgSO_4 , filtradas e concentradas a pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia de coluna em sílica *flash* utilizando hexano como eluente, e o produto de interesse foi obtido com 74% de rendimento, e analisado via cromatografia em fase gasosa.

5.2.6. Síntese e caracterização dos selenoésteres 6 e 7

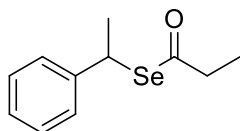


Esquema 38: Síntese dos disselenetos **6** e **7**

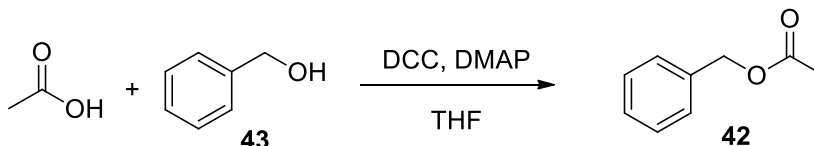
A síntese dos selenoésteres **6** e **7** foi adaptada da metodologia empregada por Athayde-Filho e colaboradores⁹⁰. Em um balão de duas bocas equipado de agitação magnética sob atmosfera de argônio, foi adicionado selênio (2,2 mmol, 0,173 g) em 2 mL de etanol, e a essa suspensão foi adicionado NaBH_4 (4,4 mmol, 0,180 g). Com a evolução de gás o meio reacional fica incolor. Depois da evolução de gás cessada, o anidrido de ácido correspondente foi adicionado (2,2 mmol) e o meio reacional ficou vermelho. O meio reacional foi mantido por 30 min e o cloreto de 1-feniletila (2,2 mmol, 0,308 g) foi adicionado e mantido sob agitação por 2 horas. Então, o meio reacional foi extraído por acetato de etila (3 x 10mL) e água (10 mL). As porções orgânicas foram lavadas com solução saturada NaCl (10 mL) e então secadas com $\text{MgSO}_{4(s)}$, filtradas e concentradas no rotaevaporador. Os selenoésteres quirais foram purificados por cromatografia em coluna usando hexano como eluente para separar o cloreto de 1-feniletila e então hexano/ acetato de etila 9/1 como eluente.

**6**

etanoselenoato de 1-feniletila

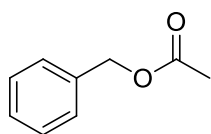
 $C_{10}H_{12}OSe$ M.M. 228,01 g mol⁻¹Etanoselenoato de 1-feniletila (**6**)**Rendimento:** 55%, (t = 12 h), óleo amarelo.**RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 1,84 (d; *J* = 7,24 Hz; 3H), 2,37 (s; 3H), 4,74 (q; *J* = 7,24 Hz; 1H), 7,33-7,18 (m; 5H).**RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): 23,04; 34,86; 41,47; 127,30; 127,40; 128,78; 143,92; 198,27.**CG-EM** (70 ev), *m/z* (intensidade relativa): 228 (M⁺, 2), 183 (1), 157 (1), 105 (100), 89 (1), 79 (13), 63 (1), 51 (3), 43 (6).**IV** (cm⁻¹): Em análise.**7**

propanoselenoato de 1-feniletila

 $C_{11}H_{14}OSe$ M.M. 242,02 g mol⁻¹Propanoselenoato de 1-feniletila (**7**)**Rendimento:** 60%, (t = 12 h), óleo amarelo.**RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 1,16 (t, *J* = 7,47 Hz; 3H), 1,83 (d; *J* = 7,23; 3H), 2,60 (q, *J* = 7,47 Hz; 2H), 4,74 (q, *J* = 7,23 Hz; 1H), 7,34-7,18 (m, 5H).**RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): 9,62; 23,15; 40,90; 41,70; 127,24; 127,42; 128,76; 144,09; 203,05.**CG-EM** (70 ev), *m/z* (intensidade relativa): 242 (M⁺, 3), 183 (1), 169 (1), 157 (1), 105 (100), 89 (1), 79 (9), 57 (11), 51 (3).**IV** (cm⁻¹): 3061, 3028, 2976, 2922, 2868, 1701, 1493, 1452, 1375, 1084, 1013, 914, 762, 696.**5.2.7. Síntese e caracterização do acetato de benzila (42)****Esquema 39:** Síntese do acetato de benzila (**42**)

Em um balão de 25 mL, equipado com agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados o THF (5mL), o ácido acético o (5,5 mmol, 0,33 g). o álcool benzílico **43** (5 mmol, 0,54 g) e, o 4-dimetilaminopiridina DMAP (0,5 mmol, 0,006g). O

sistema foi mantido a 0°C e então *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (5,5 mmol, 1,13 g) diluída em 5 mL de THF, foi adicionada gota a gota. O meio reacional foi mantido à temperatura ambiente por 12 h. Após o término do tempo determinado, o meio reacional foi filtrado em Celite utilizando éter etílico e rotaevaporado. O produto foi purificado via cromatografia de sílica flash (eluente: hexano/acetato de etila, v/v 20/1) obtendo o produto líquido incolor com 71% de rendimento.

**42**

Acetato de benzila

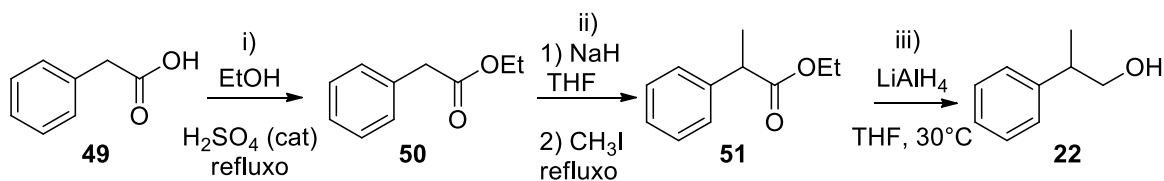
 $C_9H_{10}O_2$ M.M.: 150,07 g mol⁻¹Acetato de benzila (**42**)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 2,10 (s, 3 H); 5,10 (s, 2 H); 7,30-7,39 (m, 5 H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 20,99; 66,30; 128,23; 128,55; 135,93; 170,87.

Rendimento: 71%, óleo translúcido.

5.2.8. Síntese e caracterização do álcool 22

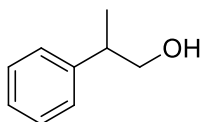
Esquema 40: Síntese do álcool primário (**22**)

i) Em um balão, equipado com agitação magnética e condensador de refluxo foram adicionados o composto **49** (30mmol, 4,239 g), o etanol (0,34 mol, 20mL) e o ácido sulfúrico (3,75mmol, 0,2mL) e a reação foi mantida por 12 h. Após este tempo, o meio reacional foi transferido para um funil de separação e o produto fenilacetato de etila foi extraído com acetato de etila (2 x 10 mL). As fases orgânicas foram neutralizadas com NH₃HCO₃ (3x 10mL). A fração orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, secadas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. Obtendo o composto **50** líquido incolor com 80,7% de rendimento.

ii) Em um balão equipado com agitação magnética e condensador de refluxo foi adicionado NaH (12 mmol, 0,28g) em THF (10mL). Após 30 min, foi adicionado lentamente o éster **50** (10mmol, 1,64g). Após 1 hora de reação, CH₃I (20mmol, 2,83g) foi adicionado e mantida sob refluxo. A formação do produto 2-fenilpropanoato de etila foi acompanhada via análise em CG e após 3 horas a conteúdo reacional foi transferido para

um erlenmeyer sob resfriamento, e adição lenta de H₂O foi realizado. O produto foi extraído com acetato de etila (2x10mL). As fases orgânicas foram lavadas com solução saturada de NaCl, secadas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. Obtendo o composto **51** líquido incolor com 86% de rendimento.

iii) Em um balão equipado com agitação magnética e condensador de refluxo foi adicionado LiAlH₄ (9mmol, 0,391g) em THF (6mL). Após 30 minutos, foi adicionado lentamente o **51** (6mmol, 1,069g) e a reação foi mantida a 30°C por 2horas. Então o meio reacional foi resfriado até temperatura ambiente, então mantido a 0°C. Foi adicionado 0,5mL de água e 0,5g de MgSO₄ sob agitação vigorosa por 15 minutos. O meio reacional foi filtrado em celite com éter etílico. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida obtendo o composto **22** líquido incolor com 90% de rendimento.



22
2-fenilpropan-1-ol
C₉H₁₂O
MM: 136,09

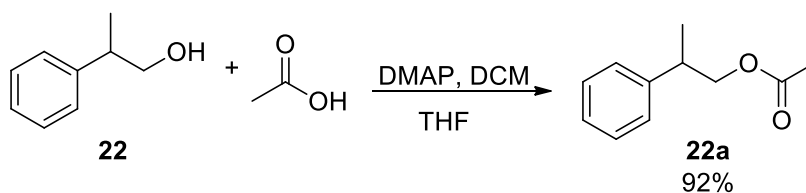
2-fenilpropan-1-ol (**22**)

Rendimento: 90%, óleo incolor.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 1,26 (d, *J* = 7,004 Hz, 3H), 1,68 (sl, H lábil); 2,93 (sext, *J* = 6,94 Hz, 1H) 3,67 (d, *J* = 6,84 Hz, 2H), 7,17-7,30 (m, 5H).

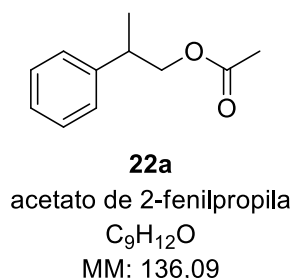
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 17,5; 42,4; 68,6; 126,6; 127,4; 128,6; 143,7.

5.2.9. Síntese do acetato de 2-fenilpropila (22a)



Esquema 41: Síntese do acetato de 2-fenilpropila (**22a**)

Em um balão de 5 mL, equipado com barra magnética e mantido sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados o diclorometano (1mL), o álcool **18** (1 mmol, 136g) e o DMAP (0,15 mmol, 0,01g). Então, o anidrido acético (3 mmol, 0,3 mL) e o diclorometano (1,0 mL) foram adicionados. A reação foi mantida por 3h, e a conversão do álcool ao éster foi acompanhada via TLC e via conversão em CG. A solução foi neutralizada utilizando solução saturada de NaHCO₃ (2x10 mL), e o produto foi extraído com diclorometano. (3x10 mL). As porções orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl, secas em MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto **22a** foi obtido sem purificação como líquido incolor com 92% de rendimento.



Acetato de 2-fenilpropila (**22a**)

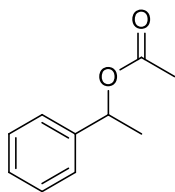
Rendimento: 90%, óleo incolor.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 1,30 (d, *J* = 7,04 Hz, 3H), 3,09 (sext, *J* = 7,04 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 10,7 e 7,08 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 10,7 e 7,08 Hz, 1H), 7,17-7,30 (m, 5H).

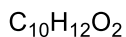
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 17,5; 42,4; 68,6; 126,6; 127,4; 128,6; 143,7.

5.2.10. Caracterização dos compostos 18a-21b

Os compostos 18a-21b estavam disponíveis no laboratório e foram caracterizados por ressonância magnética nuclear pelos núcleos de ¹H e ¹³C.

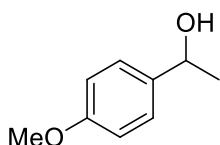
**18a**

acetato de 1-feniletila

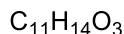
M.M.: 164,20 g mol⁻¹**Acetato de 1-feniletila (18a)**

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 1,52 (d, *J* = 6,62 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 5,87 (q, *J* = 6,60 Hz, 1H), 7,23-7,37 (m, 5H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 21,3; 72,2 126,0; 127,8; 128,5; 141,7; 170,2.

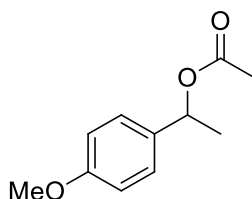
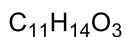
**19**

4-metoxi-1-feniletila

M.M.: 194,23 g mol⁻¹**4-metoxi-1-feniletanol (19)**

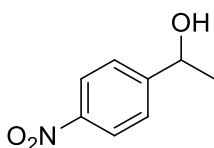
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 1,45 (d, *J* = 6,44 Hz, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,82 (q, *J* = 6,41 Hz, 1H), 6,79-6,90 (m, 2H), 7,16-7,31 (m, 2H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 25,0; 55,2; 69,9; 113,81; 126,66; 138,0; 158,92.

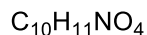
**19a**acetato de *p*-metoxi-1-feniletilaM.M.: 194,23 g mol⁻¹**Acetato de 4-metoxi-1-feniletila (19a)**

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 1,51 (d, *J* = 6,60, 3H); 2,03 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 5,84 (q, *J* = 6,57 Hz, 1H); 6,83-6,90 (m, 2H); 7,25-7,32 (m, 2H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 21,3; 21,9; 55,2; 71,9; 113,8; 127,6; 133,7; 159,3; 170,3.

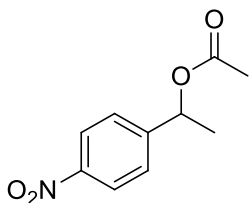
**20**

4-nitro-1-feniletila

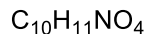
M.M.: 209,07 g mol⁻¹**4-nitro-1-feniletanol (20)**

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 1,50 (d, *J* = 6,50 Hz, 3H), 2,89 (sl, H lábil), 5,00 (q, *J* = 6,46 Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 8,11-8,17 (m, 2H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 25,3; 69,4; 123,6; 126,1; 147,0; 153,3.

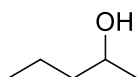
**20a**

acetato de 4-nitro-1-feniletila

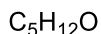
M.M.: 209,07 g mol⁻¹Acetato de 4-nitro-1-feniletila (**20a**)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 1,55 (d, *J* = 6,64 Hz, 3H); 2,11 (s, 3H); 5,92 (q, *J* = 6,64 Hz, 1H); 7,49-7,53 (m, 2H); 8,18-8,23 (m, 2H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 21,1; 22,2; 71,2; 123,8; 126,7; 147,4; 148,9; 170,0.

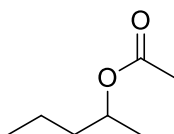
**21**

pentan-2-ol

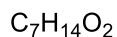
M.M.: 88,09 g mol⁻¹Pentan-2-ol (**21**)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 0,89-0,96 (m, 3H); 1,18 (d, *J* = 6,18 Hz, 3H); 1,32-1,51 (m, 4H); 1,57 (sl, H lábil); 3,76-3,85 (m, 1H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 14,01; 18,89; 23,41; 41,50; 67,83.

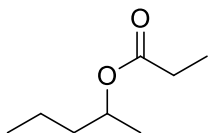
**21a**

acetato de 2-pentila

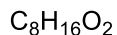
M.M.: 130,10 g mol⁻¹Acetato de 2-pentila (**21a**)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 0,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,25-1,68 (m, 10H), 2,04 (s, 3H), 4,83-4,99 (m, 1H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 13,8; 18,5; 19,8; 21,2; 30,0; 70,7; 170,7.



propionato de 2-pentila

M.M.: 144,21 g mol⁻¹Propionato de 2-pentila (**21b**)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 0,91 (t, *J* = 6,6, 3H), 1,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,25-1,68 (m, 4H), 2,29 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,92 (sext, *J* = 6,2 Hz, 1H)

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 9,2; 13,8; 18,6; 19,9; 27,9; 38,1; 70,5; 174,1.

5.3. REAÇÕES DE RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA

5.3.1. Reação de transesterificação do álcool 18 por lipases

Em um vial de 4 mL foram adicionados 0,1 mmol do 1-feniletanol (**18**) (0,012 g), 0,3 mmol do doador acila (selenoéster **2**: 0,069 g; acetato de vinila **26**: 0,024g), 2 mL de *n*-hexano à 35 °C. O meio reacional foi homogeneizado por 5 minutos, então 20 mg de lipase (CAL-B, CRL, RMIM, TLIM, *Rhizopus oryzae*) foi adicionada. A reação foi mantida sob agitação magnética a 35° °C, e em tempos determinados as alíquotas foram retiradas e analisadas por cromatografia em fase gasosa.

5.3.2. Reação de transesterificação do álcool 18 por diferentes selenoésteres

Em um vial de 4 mL foram adicionados 0,1 mmol do 1-feniletanol (**18**) (0,012 g), 0,3 mmol do selenoéster (**1**: 0,057 g; **2**: 0,069 g; **3**: 0,074 g; **4**: 0,054g; **5**: 0,063 g), 2 mL de *n*-hexano à 35 °C. O meio reacional foi homogeneizado por 5 minutos, então 20 mg de CAL-B foi adicionada. A reação foi mantida sob agitação magnética a 35° °C, e em tempos determinados as alíquotas foram retiradas e analisadas por cromatografia em fase gasosa.

5.3.3. Reação de transesterificação do álcool 18 com diferentes estequiometrias do selenoéster 2

Em um vial de 4 mL foram adicionados 0,1 mmol do 1-feniletanol (**18**) (0,012 g), o selenoéster **2** (0,05 mmol: 0,011 g; 0,1 mmol: 0,023 g; 0,2 mmol: 0,046 g; 0,3 mmol 0,069 g), 2 mL de *n*-hexano à 35 °C. O meio reacional foi homogeneizado por 5 minutos, então 20 mg de CAL-B foi adicionada. A reação foi mantida sob agitação magnética a 35° °C, e em tempos determinados as alíquotas foram retiradas e analisadas por cromatografia em fase gasosa.

5.3.4. Reações de transesterificação dos compostos 18-22 pela CAL-B

Em um vial de 4 mL foram adicionados 0,1 mmol do álcool de interesse (**18**: 0,012 g; **19**: 0,015 g; **20**: 0,016 g; **21**: 0,008 g; **22**: 0,013 g), 0,3 mmol do selenoéster **2** (0,3 mmol, 0,069 g), 2 mL de *n*-hexano à 35 °C. O meio reacional foi homogeneizado por 5 minutos, então 20 mg de CAL-B foi adicionado. A reação foi mantida sob agitação magnética a 35° °C, e em tempos determinados as alíquotas foram retiradas e analisadas por cromatografia em fase gasosa.

5.3.5. Reações de transesterificação do álcool 18 com o selenoéster 2 sob atmosfera de oxigênio

Em um vial de 4 mL foram adicionados 0,1 mmol do 1-feniletanol (**18**) (0,012 g), 0,3 mmol do doador acila (selenoéster **2**: 0,069 g) 2 mL de *n*-hexano à 35 °C. O meio reacional foi homogeneizado por 5 minutos, então foi adicionado 20 mg de CAL-B e um balão contendo gás oxigênio foi mantido durante a reação, sob agitação magnética a 35° °C, e em tempos determinados as alíquotas foram retiradas e analisadas por cromatografia em fase gasosa.

5.3.6. Reação de transesterificação do álcool 18 em escala preparativa

Em um balão de 25 mL foram adicionados 1 mmol do 1-feniletanol (**18**) (0,112 g), 1 mmol do selenoéster **2**: 0,233 g) 20 mL de *n*-hexano à 35 °C. O meio reacional foi homogeneizado por 5 minutos, então foi adicionado 200 mg de CAL-B e um balão contendo gás oxigênio foi mantido durante a reação, sob agitação magnética a 35° °C, e em tempos determinados as alíquotas foram retiradas e analisadas por cromatografia em fase gasosa. Ao término da reação, a enzima foi retirada do meio reacional por filtração, o solvente foi concentrado ao vácuo em um rotaevaporador. Após a cristalização, o disseleneto foi separado por lavagem com porções de hexano a 0° C. A fase orgânica restante foi submetida a purificação por cromatografia em coluna utilizando hexano: acetato de etila 10:1 como eluente. O álcool **18** e o éster **18a** foram submetidos a análise em cromatografia a gás.

5.3.7. Reação de transesterificação do selenoéster 7 sob atmosfera de oxigênio com etanol como nucleófilo

Em um vial de 4 mL foram adicionados 1 mmol de etanol (0,046 g), 0,1 mmol do selenoéster **7** (0,024 g) 2 mL de *n*-hexano à 35 °C. O meio reacional foi homogeneizado por 5 minutos, então foi adicionado 20 mg de CAL-B e um balão contendo gás oxigênio foi mantido durante a reação, sob agitação magnética a 35° °C, e em tempos determinados as alíquotas foram retiradas e analisadas por cromatografia em fase gasosa.

5.3.8. Reações de transesterificação do selenoéster 7 sob atmosfera de oxigênio

Em um vial de 4 mL foram adicionados 0,1 mmol do 1-feniletanol (**18**) (0,012 g), 0,1 mmol do selenoéster **7** (0,024 g) 2 mL de *n*-hexano à 35 °C. O meio reacional foi homogeneizado por 5 minutos, então foi adicionado 20 mg de CAL-B e um balão contendo gás oxigênio foi mantido durante a reação, sob agitação magnética a 35° °C, e em tempos determinados as alíquotas foram retiradas e analisadas por cromatografia em fase gasosa.

5.4. RESOLUÇÃO CROMATOGRÁFICA DOS COMPOSTOS DE INTERESSE

A resolução cromatográfica dos compostos envolvidos se deu via cromatografia em fase gasosa utilizando a programação de temperatura adequada para a separação de cada composto.

Tabela 4: Métodos empregados para resolução cromatográfica dos compostos de interesse

Composto	Método	Tempo de Retenção	
		(R)	(S)
18	A	13,4	13,8
18a	A	15,3	14,9
18b	B	58,1	57,6
19	C	35,3	36,2
19a	C	47,1	46,7
20	D	58,8	60,1
20a	D	49,0	49,4
21a	E	20,1	16,7
21b	E	25,6	26,8
22	F	64,8	66,2
7	G	114,6	115,8

Método A: Temperatura inicial de 110 °C com taxa de aquecimento de 1 °C/ min até 120 °C mantido por 5 min.

Método B: Temperatura inicial de 80 °C mantido por 1 min, seguido de taxa de aquecimento de 0,5 °C/ min até 200 °C.

Método C: Isoterma de 125 °C por 60 min.

Método D: Isoterma de 150 °C por 70 min.

Método E: Temperatura inicial de 40 °C mantida por 1 min seguido de aquecimento até 120 °C com taxa de aquecimento de 2 °C/ min.

Método F: Temperatura inicial de 90 °C por 40 min, taxa de aquecimento de 0,5 °C/min até 140 °C, mantido por 20 min.

Método G: Temperatura inicial de 110 °C mantida por 50 min seguido de aquecimento até 120 °C com taxa de aquecimento de 0,2 °C/ min mantida por 10 min.

6. REFERÊNCIAS

- ¹ IUPAC, Compendium of Chemical Terminology. Goldbook, Disponível em <http://goldbook.iupac.org/html/C/C01058.html> acesso em 01/05/2017
- ² SOLOMONS, G.; FRYHLE, C.; SNYDER, S. **Organic Chemistry**, 11 ed., John Wiley & Sons: New Jersey, 2013.
- ³ CAREY, F.; SUNDBERG, R. **Advanced Organic Chemistry: Structure and Mechanisms**, 2 ed., Plenum Press: New York, 1984.
- ⁴ TOMASZEWSKI, J.; RUMORE, M. M. Stereoisomeric drugs: FDA's policy statement and the impact on drug development. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 20, p. 119-139, 1994.
- ⁵ SCHORE, N. E.; VOLLHARDT, K. P. **Organic Chemistry: Structure and Function**. 4 ed., W. H. Freeman and Company: New York, 2003.
- ⁶ NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger Principles of Biochemistry**, W.H. Freeman, 2013.
- ⁷ FISCHER, E., Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 27, p. 2985–2993, 1894.
- ⁸ VIEIRA, M. R. **Estudo da biorredução de compostos carbonílicos por linhagens de *Saccharomyces cerevisiae* sp.**, Dissertação de Mestrado em Química, Universidade Regional de Blumenau, Blumenau, 2006.
- ⁹ a) BORNCHEUER, U. T.; KAZLAUSKAS, R. J. Catalytic Promiscuity in Biocatalysis: Using Old Enzymes to Form New Bonds and Follow New Pathways. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, p. 6032–6040, 2004. b) HULT, K.; BERGLUND, P. Enzyme promiscuity: mechanism and applications. **Trends in Biotechnology**, v. 25, p. 231-238, 2007
- ¹⁰ KOSHLAND, D. E.; NÉMETHY, G.; FILMER, D. Comparison of experimental binding data and theoretical models in proteins containing subunits. **Biochemistry**, v. 5, n. 1, p. 365-385, 1966.
- ¹¹ OGSTON, A. G. Interpretation of experiments on metabolic processes, using isotopic tracer elements. **Nature**, v. 162, n. 4129, p. 963-963, 1948.
- ¹² a) KAZLAUSKAS, R. J.; WEISSFLOCH, A. N. E.; RAPPAPORT, A. T.; CUCCIA, L. A. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 56, p. 2656-2665, 1991. b) CYGLER, M.; GROCHULSKI, P.; KAZLAUSKAS, R. J.; SCHRAG, J. D.; BOUTHILLIER, B.; RUBIN, B.; SERREQUI, A. N.; GUPTA, A. K. A Structural Basis for the Chiral Preferences of Lipases. **Journal of the American Chemistry Society**, v. 116, p. 3180-3186, 1994.
- ¹³ JING, Q.; KAZLAUSKAS, R. J., Determination of Absolute Configuration of Secondary alcohols using lipase-catalysed kinetic resolutions. **Chirality**, v. 20, p. 724-735, 2008.
- ¹⁴ BORNSCHEUER, U.T.; KAZLAUSKAS, R. J. **Hydrolases in Organic Synthesis. Regio- and Stereoselective Biotransformations**, 2 ed.; Wiley-VCH, 2005.
- ¹⁵ JAEGER, K. E.; REETZ, M. T. Microbial lipases form versatile tools for biotechnology. **Trends in Biotechnology**, v. 16, p. 396-403, 1998.
- ¹⁶ SCHMID, R. D.; VERGER, R. Lipases: Interfacial Enzymes with Attractive Applications. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 37, p. 1608-1633, 1998.
- ¹⁷ KAMAL, A.; AZHAR, A. M.; KRISHNAJI, T.; MALIK, M. S.; AZEEZA, S. Approaches based on enzyme mediated kinetic to dynamic kinetic resolutions: A versatile route for chiral intermediates. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 252, p. 569–592, 2008.

-
- ¹⁸ KIRCHNER, G.; SCOLLAR, M. P.; KLIBANOV, A. M. Resolution of racemic mixtures via lipase catalysis in organic solvents. **Journal of the American Chemical Society**, v. 107, p. 7072-7076, 1985.
- ¹⁹ ZAKS, A. K.; KLIBANOV, A. M. Enzyme-catalyzed processes in organic solvents. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 82, p. 3192-3196, 1985
- ²⁰ KIM, K. W.; SONG, B.; CHOI, M. Y.; KIM, M. J. Biocatalysis in ionic liquids: markedly enhanced enantioselectivity of lipase. **Organic Letters**, v. 3, p. 1507-1509, 2001.
- ²¹ a) AL-ZUHAIR, S.; TAHER, H. **Supercritical Fluids Technology in Lipase Catalyzed Processes**, CRC Process, 2015. b) WIMMER, Z.; ZAREVÚCKA, M.; A Review on the Effects of Supercritical Carbon Dioxide on Enzyme Activity. **Internacional Journal of Molecular Science**, v. 11, p. 233-253, 2010.
- ²² SCHMID, R. D.; VERGER, R. Lipases: Interfacial Enzymes with Attractive Applications. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 37, p. 1608-1633, 1998.
- ²³ SILVERMAN, R. B. **The Organic Chemistry of Enzyme-Catalyzed Reactions**. 2 ed.; Elsevier Science, 2002.
- ²⁴ SCHRAG, J. D.; LI, Y. G.; WU, S.; CYGLER, M. Ser-His-Glu triad forms the catalytic site of the lipase from *Geotrichum candidum*. **Nature**, v. 351, p. 761-764, 1991.
- ²⁵ FABER, K. **Biotransformations in Organic Chemistry: A Textbook**. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012.
- ²⁶ CHEN, C. S.; FUJIMOTO, Y.; GIRDAUKAS, G.; SIH, C. J. Quantitative Analyses of Biochemical Kinetic Resolutions of Enantiomers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 104, p. 7294-7299, 1982.
- ²⁷ CHEN, C. S.; SIH, C. J. General Aspects and Optimization of Enantioselective Biocatalysis in Organic Solvents: The Use of Lipases. **Angewandte Chemie**, v. 28, p. 695-707, 1989.
- ²⁸ a) SHELDON, R. A. The E Factor: Fifteen Years On. **Green Chemistry**, v. 9, p. 1273-1283, 2007. b) SHELDON, R. A. E Factors: Green Chemistry And Catalysis: An Odyssey. **Chemistry Communications**, v. 9, p. 1273-1283, 2007.
- ²⁹ TROST, B. M. The atom economy-a search for synthetic efficiency, **Science**, p. 254, p. 1471-1477, 1991.
- ³⁰ PARAVIDINO, M.; HANEFELD, U. Enzymatic acylation: assessing the greenness of different acyl donors. **Green Chemistry**, v. 13, p. 2651, 2011.
- ³¹ HANEFIELD, U., Reagents for (ir)reversible enzymatic acylations. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 1, p. 2405-2415, 2003.
- ³² CHENEVERT, R., PELCHAT, N., JACQUES, F., Stereoselective Enzymatic Acylations (Transesterifications). **Current Organic Chemistry**, v. 10, p. 1067-1094, 2006.
- ³³ a) DEGUEIL-CASTAING, M.; DE JESO, B.; DROUILLARD, S.; MAILLARD, B. Enzymatic reactions in organic synthesis: 2- ester interchange of vinyl esters, **Tetrahedron Letters**, v. 28, p. 953-954, 1987. b) WANG, Y. F.; LALONDE, J. J.; MOMONGAN, M.; BERGBREITER, D. E.; WONG, C. H. Lipase-catalyzed irreversible transesterifications using enol esters as acylating reagents: preparative enantio- and regioselective syntheses of alcohols, glycerol derivatives, sugars and organometallics. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, p. 7200-7205, 1988.
- ³⁴ DEWIVEDEE, B. P. GHOSH, S.; BHAUMIK, J.; BANOTH, L.; CHAND, U. Lipase-catalyzed green synthesis of enantiopure atenolol. **RSC Advances**, v. 5, p. 15850-15860, 2015.

- ³⁵ a) CROWTHER, A. F.; GILMAN, D. J.; B. MCLOUGHLIN, B. J.; SMITH, L. H.; TURNER, R. W.; WOOD, T. M. β -Adrenergic blocking agents. 1-Amino-3-(substituted phenoxy)-2-propanols. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 638–642, 1969. b) HOWE, R.; STEPHENSON, J. S.; SMITH, L. H. β -Adrenergic blocking agents. I. Pronethalol and related N-alkyl and N-aralkyl derivatives of 2-amino-1-(2-naphthyl)ethanol. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 11, p. 1000–1008, 1968.
- ³⁶ a) ISHIZUKA, Y.; FUJIMORI, H.; NOGUCHI, T.; KAWASAKI, M.; KISHIDA, M.; NAGAI, T.; IMAI, N.; KIRIHARA, M. Asymmetric Syntheses of Pharmaceuticals Containing a Cyclopropane Moiety Using Catalytic Asymmetric Simmons–Smith Reactions of Allyl alcohols: Syntheses of Optically Active Tranilcypromine and Milnacipran. **Chemistry Letters**, v. 42, p. 1311–1313, 2013. b) DINH, P. M.; HOWARTH, J. A.; HUDNOTT, J. A.; WILLIAMS, L. M. J. Catalytic racemisation of alcohols: Applications to enzymatic resolution reactions **Tetrahedron Letters**, v. 37, p. 7623–7626, 1996. c) BIZERRA, A. M. C.; MONTENEGRO, T. G. C.; LEMOS, T. L. G.; OLIVEIRA, M. C. F.; MATTOS, M. C.; LAVANDERAA, I. GOTOR-FERNÁNDEZ, V. GONZALO, G. Enzymatic regioselective production of chloramphenicol esters. **Tetrahedron**, v. 67, p. 2858–2862, 2011.
- ³⁷ WEBER, H. K.; ZUEGG, J.; FABER, K.; PLEISS, J. Molecular reasons for lipase-sensitivity against acetaldehyde. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 3, p. 131–138, 1997.
- ³⁸ GOMES, R.; MEEK, M. E. Acetaldehyde: Hazard Characterization And Exposure–Response Analysis. **Journal of Environmental Science and Health Part C Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews**, v. 19, p. 1–21, 2001.
- ³⁹ ORSAT, B.; WIRZ, B.; BISCHOF, S. A Continuous Lipase-Catalyzed Acylation Process for the Large-Scale Production of Vitamin A Precursors. **Chimia International Journal for Chemistry**, v. 53, p. 579–584, 1999.
- ⁴⁰ BONRATH, W.; KARGE, R.; NETSCHER, T. Lipase-catalyzed transformations as key-steps in the large-scale preparation of vitamins. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 19, p. 67–72, 2002.
- ⁴¹ BERGER, B.; RABILLER, C. G.; KÖNIGSBERGER, K.; FABER, K.; GRIENGL, H. Enzymatic acylation using acid anhydrides: crucial removal of acid, **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 1, p. 541–546, 1990.
- ⁴² SCHMID, A.; DORDICK, J. S.; HAUER, B.; KIENER, A.; WUBBOLTS, M.; WITHOLT, B. Industrial biocatalysis today and tomorrow. **Nature**, v. 409, p. 258–268. 2001.
- ⁴³ BISACCHI, G.; SLUSARCHYK, W. A.; TREUNER, U.; SUTTON, J. C.; ZAHLER, R.; SEILER, S.; KRONENTHAL, D. R.; RANDAZZO, M. E.; XU, Z.; SHI, Z.; SCHWINDEN, M. D. Pat. Appl.: WO 99US13811 99/67215.
- ⁴⁴ ABE, Y.; HIRAKAWA, T.; NAKAJIMA, S.; OKANO, N.; HAYASE, S.; KAWATSURA, M.; HIROSE, Y.; ITOH, T. Remarkable Activation of an Enzyme by (R)-Pyrrolidine- Substituted Imidazolium Alkyl PEG Sulfate. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 350, p. 1954–1958, 2008
- ⁴⁵ FABER, K., RIVA, S., Enzyme-Catalyzed Irreversible Acyl Transfer. **Synthesis**, v. 10, p. 895–910, 1992.
- ⁴⁶ HENDERSON, R. K., JIMENEZ-GONZALEZ, C., CONSTABLE, D. J. C., ALSTON, S. R., INGLIS, G. G. A., FISHER, G., SHERWOOD, J., BINKS, S. P., CURZONS, A. D. Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. **Green Chemistry**, v. 3, p. 854–862, 2011
- ⁴⁷ MARCELLIN, P. **Management of Patients with viral hepatitis**, Paris France, 2004.
- ⁴⁸ TAMAREZ, M.; MORGAN, B.; WONG, G. S. K.; TONG, W.; BENNETT, F.; LOVEY, R.; MCCORMICK, J. L.; ZAKS, A. Pilot-Scale Lipase-Catalyzed Regioselective Acylation of Ribavirin in

Anhydrous Media in the Synthesis of a Novel Prodrug Intermediate. **Organic Process Research & Development**, v. 7, p. 951–953, 2003.

⁴⁹ MISCHITZ, M.; PÖSCHL, U.; FABER, K. Limitations of enzymatic acylation using oxime esters: Cosubstrate inhibition and the reversibility of the reaction. **Biotechnology Letters**, v. 13, p. 653–656, 1991.

⁵⁰ FRYKMAN, H.; ÖHRNER, N.; NORIN, T.; HULT, K. S-ethyl thiooctanoate as acyl donor in lipase catalysed resolution of secondary alcohols. **Tetrahedron Letters**, v. 34, p. 1367–1370, 1993.

⁵¹ ORRENIUS, C.; ÖHRNER, N.; ROTTICCI, D.; MATTSON, A.; HULT, K.; NORIN, T. Candida antarctica Lipase B Catalysed Kinetic Resolutions: Substrate Structure Requirements for the Preparation of Enantiomerically Enriched secondary Alcohols. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 6, p. 1217–1220, 1995.

⁵² ÖHRNER, N.; ORRENIUS, C.; MATTSON, A.; NORIN, T.; HULT, K., Kinetic resolutions of amine and thiol analogues of secondary alcohols catalyzed by the Candida Antarctica lipase B. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 19, p. 328–331, 1996.

⁵³ a) BRIEVA, R.; REBOLLEDO, F.; GOTOR, V. Enzymatic Synthesis of Amides with Two Chiral Centres. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, p. 1386–1387, 1990. b) HOLMBERG, E.; HULT, K. Alcohol Induced Reversal of Enantioselectivity in a Lipase Catalyzed Resolution of 2-Chloropropionic Acid. **Biocatalysis**, v. 5, p. 289–296, 1992. c) THEIL, F.; BJÖRKLING, F. Specificity of *Candida antarctica* lipase B (SP 435) in the presence of lipase A in a double enantioselective transesterification. **Biotechnology Letters**, v. 15, p. 605–608, 1993 d) THEIL, F.; KUNATH, A.; RAMM, M.; REIHER, T.; SCHICK, H. Double enantioselective transesterification of racemic carboxylic esters and cyclic meso-diols by lipase catalysis. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 1509–1516, 1994. e) SÁNCHEZ, V. M.; REBOLLEDO, F.; GOTOR, V. *Candida antarctica* Lipase-Catalyzed Doubly Enantioselective Aminolysis Reactions. Chemoenzymatic Synthesis of 3-Hydroxypyrrolidines and 4-(Silyloxy)-2-oxopyrrolidines with Two Stereogenic Centers. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, p. 1464–1470, 1999. f) FOWLER, P. W.; MACFARLANE, E. L. A.; ROBERTS, S. M.; Highly diastereoselective inter-esterification reactions involving a racemic acetate and a racemic carboxylic acid catalysed by lipase enzymes. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, p. 453–455, 1991. g) LIN, G. L.; LIU, S. H.; CHEN, S. J.; WU, F. C.; SUN, H. L.; “Triple enantioselection” by an enzyme-catalyzed transacylation reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 34, p. 6057–6058, 1993. h) GARCÍA-URDIALES, E.; REBOLLEDO, F.; GOTOR, V. Enzymatic one-pot resolution of two nucleophiles: alcohol and amine **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 11, 1459–1463, 2000. i) XIA, B.; LI, Y.; CHENG, G.; LIN, X.; WU, Q. Lipase-Catalyzed Doubly Enantioselective Ring-Opening Resolution between Alcohols and Lactones: Synthesis of Chiral Hydroxyl Esters with Two Stereogenic Centers. **ChemCatChem**, v. 6, p. 3448–3454, 2014. j) XIA, B.; CHENG, G. L.; LIN, J. F.; WU, Q. Dynamic Double Kinetic Resolution of Amines and Alcohols under the Cofactor of Raney Nickel/*Candida antarctica* Lipase B: From Concept to Application. **European Journal of Organic Chemistry**, 2917–2923, 2014.

⁵⁴ COMASSETO, J. V., Selenium e tellurium: historical background. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, p. 2027–2031, 2010.

⁵⁵ SCWARTZ, K.; FOLTZ, C. M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver. **Journal of the American Chemical Society**, v. 79, p. 3292–3293, 1957.

⁵⁶ a) FLOHÉ, L.; GUNZLER, E. A.; SCHOCK, H. H. Glutathione peroxidase. Selenoenzyme. **FEBS Letters**, v. 32, 132–134, 1973. b) ROTRUCK, J. T.; POPE, A. L.; GANTHER, H. E.; SWANSON, A. B.; HAFEMAN, D. G.; HOEKSTRA, W. G. Selenium. Biochemical role as a component of glutathione peroxidase. **Science**, v. 179, p. 588–590, 1973.

⁵⁷ a) NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, p. 6255–6285, 2014. b) MUGESH, G.; DU MONT, W.-W.; SIES, H. Chemistry of biologically important synthetic organoselenium compounds. **Chemical Reviews**, v. 101, p. 2125–2179, 2001.

- ⁵⁸ FERRABOSHI, P.; GRISENTI, P.; SANTANIELLO, E., Lipase-Catalysed resolution of (*R,S*)-2-Methyl-4-phenylseleno-1-butanol: Synthesis of enantiomerically pure 2-methyl-1,3-propanediol derivatives. **Synlett**, v. 545-546, 1990.
- ⁵⁹ COSTA, C. E.; CLOSOSKI, G. C.; BARCHESI, H. B.; ZANOTTO, S. P.; NASCIMENTO, M. G.; COMASSETO, J. V. Enzymatic resolution of (*R,S*)- β -hydroxyselenides in organic media. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 15, p. 3945–3954, 2004.
- ⁶⁰ a) OMORI, A. T.; ASSIS, L. F.; ANDRADE, L. H.; COMASSETO, J. V.; PORTO, A. L. M. Enantiomerically pure organoseleno-1-arylethanols by enzymatic resolution with *Candida antarctica* lipase: Novozym 435. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 18, p. 1048–1053, 2007. b) GRUTTADAURIA, M.; MEO, P. L.; RIELA, S.; D'ANNA, F.; NOTO, R. Lipase-catalyzed resolution of β -hydroxy selenides. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 17, p. 2713–2721, 2006.
- ⁶¹ a) COMASSETO, J. V.; ANDRADE, L. H.; OMORI, A. T.; ASSIS, L. F.; PORTO, A. L. M. Deracemization of aryl ethanols and reduction of acetophenones by whole fungal cells of *Aspergillus terreus* CCT 4083, *A. terreus* CCT 3320 and *Rhizopus oryzae* CCT 4964. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 29, p. 55–61, 2004. b) ANDRADE, L. H.; OMORI, A. T.; PORTO, A. L. M.; COMASSETO, J. V. Asymmetric synthesis of arylselenoalcohols by means of the reduction of organoseleno acetophenones by whole fungal cells. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 29, p. 47–54, 2004 c) COMASSETO, J. V.; OMORI, A. T.; PORTO, A. L. M.; ANDRADE, L. H. Preparation of chiral organochalcogeno- α -methylbenzyl alcohols via biocatalysis. The role of *Daucus carota* root. **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 473–476, 2004. d) PIOVAN, L.; CAPELARI, M.; ANDRADE, L. H.; COMASSETO, J. V.; PORTO, A. L. M. Biocatalytic reduction of a racemic selenocyclohexanone by Brazilian basidiomycetes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 18, p. 1398–1402, 2007.
- ⁶² GRIECO, P. A.; YOKOYAMA, Y.; WILLIAMS, E. Aryl selenocyanates and aryl thiocyanates: reagents for the preparation of activated esters. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 43, p. 1283-1285, 1978.
- ⁶³ BOGER, D. L.; MATHVINK, R. J. Acyl radicals: intermolecular and intramolecular alkene addition reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 57, p. 1429-1443, 1992.
- ⁶⁴ MCGRATH, N. A.; RAINES, R. T. Chemoselectivity in Chemical Biology: Acyl Transfer Reactions with Sulfur and Selenium. **Accounts of Chemical Research**, v. 44, p. 752-761, 2011.
- ⁶⁵ a) KOZIKOWSKI, A. P.; AMES, A. Dimethylaluminum methylselenolate: a remarkable reagent for the preparation of active acyl-transfer agents. *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 2735; b) Dabdoub, M. J., Viana, L. H. Mild Transformation of Telluro and Seleno Esters into Carboxylic Acid and Esters, *Synth. Commun.*, 1992, **22**, 1619.
- ⁶⁶ a) BACK, T. G.; KERR, R. G. Reaction of diazomethane with selenoesters: Preparation of α -(alkyl- or arylseleno)methyl ketones and methyl ketones. **Tetrahedron**, v. 41, 4759-4764, 1985. b) SVIRIDOV, A. F. ERMOLENKO, M. S.; YASHUNSKY, D. V.; KOCHETKOV, N. K. Selenoesters in organic synthesis. 2. Synthesis of α,β -unsaturated ketones. **Tetrahedron Letters**, v. 24, p. 4359, 1983.
- ⁶⁷ KUNIYASU, H., OGAWA, A., HIGAKI, K., SONODA, N. Palladium-catalyzed chemo- and site-selective reduction of (*Z*)-1,3-bis(arylseleno)-2-alken-1-ones with tributylstannane **Organometallics**, v. 1992, v. 11, p. 3937-3939, 1992.
- ⁶⁸ PETASIS, N. A.; LU, S-P. Methylenations of heteroatom-substituted carbonyls with dimethyl titanocene. **Tetrahedron Letters**, v. 36, p. 2393-2396, 1995.
- ⁶⁹ HEPPEKE, G.; MARTENS, J.; PRAEFCKE, K.; SIMON, H. Selenol Esters-A Novel Class of Liquid-Crystal Compound. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 16, p. 318-319, 1977. b) RAMPON, D. S.; RODEMBUSCH, F. S.; SCHNEINER, J. M. F. M.; BECHTOLD, I. H.; GONÇALVES, P. F. B.; MERLO, A. A.; SCHNEINER, P. H. Novel selenoesters fluorescent

liquid crystalline exhibiting a rich phase polymorphism. **Journal of Materials Chemistry**, v. 20, p. 715-722, 2010. c) RAMPON, D. S.; RODEMBUSCH, F. S.; GONÇALVES, P. F. B.; LOUREGA, R. V.; MERLO, A. A.; SCHNEIDER, P. H. An Evaluation of the Chalcogen Atom Effect on the Mesomorphic and Electronic Properties in a New Homologous Series of Chalcogeno Esters. *Journal of Brazilian Chemistry Society*, v. 21, p. 2100-2107, 2010.

⁷⁰ BACK T. G., **Selenium: Organoselenium Chemistry** Encyclopedia of Inorganic Chemistry, John Wiley & Sons, Ltd., 2006.

⁷¹ BORDWELL F. G. Equilibrium Acidities in Dimethyl Sulfoxide Solution. **Accounts of Chemical Research**, v. 21, p. 456-463, 1988.

⁷² WIRTH, T. **Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions**. Wiley-VCH German, 2012.

⁷³ GODOI, M.; RICARDO, E. W.; BOTTESELLE, G. V.; GALETTO, F. Z.; AZEREDO, J. B.; BRAGA, A. L.; Synthesis of selenol esters from diorganyl diselenides and acyl chlorides under solvent-free conditions and microwave irradiation. **Green Chemistry**, v. 14, p. 456-460, 2012.

⁷⁴ SILVEIRA, C. C.; BRAGA, A. L.; LARGHI, E. L. Synthesis of Thiol, Selenol, and Tellurol Esters by the Reaction of Organochalcogeno Mercurials with Acid Chlorides. **Organometallics**, v. 18, p. 5183-5186, 1999.

⁷⁵ CAPPERUCCI, A.; DEGL'INNOCENTI, A.; TIBERI, C. Organoselenosilane-Mediated Selective Mild Access to Selenolesters, Selenoanhydrides and Diacyl Diselenides. **Synlett**, v. 15, p. 2248-2252, 2011.

⁷⁶ a) BELETSKAYA, I. P.; SIGEEV, A. S.; PEREGUDOV, A. S.; PETROVSKII, P. V. Tributylstannyl Aryl Selenides as Efficient Arylselenating Agents in the Synthesis of Seleno Esters. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 37, p. 1703-1709, 2001. b) NISHIYAMA, Y.; KAWAMATSU, H.; FUNATO, S.; TOKUNAGA, K.; SONODA, N. Phenyl Tributylstannyl Selenide as a Promising Reagent for Introduction of the Phenylseleno Group. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, p. 3599-3602, 2003.

⁷⁷ MARIN, G.; BRAGA, A. L.; ROSA, A. S.; GALETTO, F. Z.; BURROW, R. A.; GALLARDO, H.; PAIXÃO, M. W. Efficient synthesis of selenol esters from acid chlorides mediated by indium metal **Tetrahedron**, v. 65, p. 4614-4618, 2009.

⁷⁸ RANU, B. C.; MANDAL, T. Indium(I) Iodide-Promoted Cleavage of Diaryl Diselenides and Disulfides and Subsequent Condensation with Alkyl or Acyl Halides. One-Pot Efficient Synthesis of Diorganyl Selenides, Sulfides, Selenoesters, and Thioesters. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, p. 5793-5795, 2004.

⁷⁹ REN, K.; WANG, M.; LIU, P.; WANG, L. Iron-Catalyzed Synthesis of Selenoesters from Diselenides and Acyl Chlorides or Acid Anhydrides in the Presence of Magnesium Dust. **Synthesis**, v. 7, p. 1078-1082, 2010.

⁸⁰ AJIKI, K.; HIRANO, M.; TANAKA, K. Rhodium-Catalyzed Reductive Coupling of Disulfides and Diselenides with Alkyl Halides, Using Hydrogen as a Reducing Agent. **Organic Letters**, v. 7, p. 4193-4195, 2005.

⁸¹ DAN, W.; HONGJUAN, D.; CHEN, J.; LIU, M.; DING, M.; WU, H.; A new odorless one-pot synthesis of thioesters and selenoesters promoted by Rongalite. **Tetrahedron**, v. 66, p. 7584-7388, 2010.

⁸² MOVASSAGHA, B.; SHAMSIPOORA, M.; JOSHAGHANIB, M. Reductive cleavage of the Se-Se bond in the presence of a Zn/AlCl₃ system: synthesis of selenol esters. **Journal of Chemical Research**, 148-149, 2004.

- ⁸³ BIEBER, L. W.; de SÁ, A. C. P. F.; MENEZES, P. H.; GONÇALVES, S. M. C. General synthesis of alkyl phenyl selenides from organic halides mediated by zinc in aqueous medium. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 4597-4599, 2001.
- ⁸⁴) BRAGA, A. L.; SCHWAB, R. S.; ALBERTO, E. E.; SALMAN, S. M.; VARGAS, J.; AZEREDO, J. B. Ring opening of unprotected aziridines by zinc selenolates in a biphasic system. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 2309-2311, 2009.
- ⁸⁵ SANTI, C.; SANTORO, S.; TESTAFERRI, L.; TIECCO, M. A Simple Zinc-Mediated Preparation of Selenols. **Synlett**, p. 1471-1474, 2008
- ⁸⁶ MOVASSAGH, B.; SHAMSIPOOR, M. Stereo- and Regioselective Zinc-Mediated Ring-Opening of Epoxides with Diselenides. **Synlett**, p. 1316-1318, 2005.
- ⁸⁷ a) ZHAO, X.; YU, Z.; YAN, S.; WU, S.; LIU, R.; HE, W.; WANG, L. Ruthenium(III) Chloride Catalyzed Efficient Synthesis of Unsymmetrical Diorganyl Selenides via Cleavage of Dibenzyl and Diphenyl Diselenides in the Presence of Zinc. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, p. 7338-7341, 2005. b) MOVASSAGH, B.; SHAMSIPOOR, M. Zinc-Mediated Cleavage of Diselenides: A Novel Synthesis of Unsymmetrical Diorganyl Selenides in Aqueous Media. **Synlett**, p. 121-122, 2005. c) NAZARI, M.; MOVASSAGH, B. Nucleophilic cleavage of lactones and esters with zinc selenolates prepared from diselenides in the presence of Zn/AlCl₃. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 438-441, 2009. d) NARAYANAPERUMAL, S.; ALBERTO, E. E.; GUL, K.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. Synthesis of Diorganyl Selenides Mediated by Zinc in Ionic Liquid. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, p. 3886-3889, 2010. e) MOVASSAGH, B.; TATAR, A. Zn/RuCl₃-Promoted Cleavage of Diselenides: An Efficient Michael Addition of Zinc Selenolates to Conjugated Alkenes in Aqueous Media. **Synlett**, p. 1954-1956, 2007.
- ⁸⁸ MESHARAM, H. M.; REDDY, G. S.; BINDU, K. H.; YADAV, J. S. Zinc promoted convenient and general synthesis of thiol esters. **Synlett**, p. 877-878, 1998.
- ⁸⁹ MELLO, M. B. M.; SANTOS, M. F. C.; BARISON, A.; SIMONELLI, F.; PIOVAN, L.; OLIVEIRA, A. R. M. A ⁷⁷Se NMR study of elemental selenium reduction using NaBH₄. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 806, p. 54-59, 2016.
- ⁹⁰ a) ATHAYDE-FILHO, P. F.; SOUZA, A. G.; MORAIS, S. A.; BOTELHO, J. R.; BARBOSA-FILHO, J. M.; MILLER, J.; LIRA, B. F. Synthesis and characterization of three new organo-selenium compounds. A convenient synthesis of aroylselenoglycolic acids. **Arkivoc**, v. 6, p. 22-26, 2004. b) CANTO, R. F. S.; BARBOSA, F. A. R.; NASCIMENTO, V.; OLIVEIRA, A. S.; BRIGHENTE, I. M. C.; BRAGA, A. L. Design, synthesis and evaluation of selenodihydropyrimidinones as potential multi-targeted therapeutics for Alzheimer's disease. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, p. 3470-3477, 2014.
- ⁹¹ ANSLYN, ERIC V. DOUGHERTY, D. A. **Modern physical organic chemistry**, University Science Books, 1960.
- ⁹² OTTOSSON, J.; HULT, K., Influence of acyl chain length on the enantioselectivity of *Candida antarctica* lipase B and its thermodynamic components in kinetic resolution of sec-alcohols. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 11, p. 1025-1028, 2001.
- ⁹³ NETTO, C. G. C. M.; ANDRADE, L. H.; TOMA, H. E., Enantioselective transesterification catalysis by *Candida antarctica* lipase immobilized on superparamagnetic nanoparticles. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 20, p. 2299-2304, 2009.
- ⁹⁴ PATEL, R. N.; BANERJEE, A.; NANDURI, V.; GOSWAMI, A.; COMEZOGU, F.T. Enzymatic Resolution of Racemic Secondary Alcohols by Lipase B from *Candida antarctica*. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 77, p. 1015-1019, 2000.
- ⁹⁵ SHAFIOUL, A. S. M.; CHEONG, C. S. Lipase catalyzed kinetic resolution of rac-2-phenylpropan-1-ol derivatives as building block for phenolic sesquiterpenes. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 74, p. 199-203, 2012.

⁹⁶ BORDEWELL, F. G.; HUGHES, D. L. Thiol acidities and thiolate ion reactivities toward butyl chloride in dimethyl sulfoxide solution. The question of curvature in Brønsted plots. **Journal of Organic Chemistry**, v. 47, p. 3224–3232, 1982.

⁹⁷ BORDEWELL, F. G.; MCCALLUM, R. J.; OLMSTEAD, W. N. Acidities and hydrogen bonding of phenols in dimethyl sulfoxide. **Journal of Organic Chemistry**, v. 49, p. 1424–1427, 1984.

⁹⁸ DOMÍNGUEZ-ÁLVAREZ, E.; PLANO, D.; FONT, M.; CALVO, A.; PRIOR, C.; JACOB, C.; PALOP, J. A.; SANMARTÍN, C. Synthesis and antiproliferative activity of novel selenoester derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 73, p. 153–166, 2014.

⁹⁹ a) RAFINSKI, Z.; SCIANOWSKI, J. Synthesis and reactions of enantiomerically pure dialkyl diselenides from the p-menthane group. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 19, p. 1237–1244, 2008. b) TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; SANTI, C.; TOMASSINI, C.; MARINI, F.; BAGNOLI, L.; TEMPERINI, A. New nitrogen containing chiral diselenides: synthesis and asymmetric addition reactions to olefins. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 11, p. 4645–4650, 2000. c) TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; BAGNOLI, L.; PURGATORIO, V.; TEMPERINI, A.; MARINI, F.; SANTI, C. Efficient asymmetric selenocyclizations of alkenyl oximes into cyclic nitrones and 1,2-oxazines promoted by sulfur containing diselenides. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 12, p. 3297–3304, 2001. d) SCIANOWSKI, J.; RAFINSKI, Z.; WOJTCZAK, A.; BURCZYNSKI, K. Syntheses and reactions of terpene b-hydroxyselenides and β -hydroxydiselenides. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 20, p. 2871–2879, 2009. e) SCIANOWSKI, J.; Szumera, J.; Kleman, P.; Pacula, A. J. Synthesis and reactions of terpenyl diselenides functionalized with phenyl and naphthyl groups. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 27, p. 238–245, 2016. f) SCIANOWSKI, J.; PACULA, A. J.; ZIELINSKA-BŁAJET, M.; WOJTCZAK, A. New diphenyl diselenides o-substituted by an O(S,Se)-caranyl skeleton – synthesis and application in asymmetric reactions. **New Journal of Chemistry**, v. 40, p. 6697–6705, 2016. g) BRAGA, A. L.; PAIXÃO, M. W.; LUDYKE, D. S.; SILVEIRA, C. C.; RODRIGUES, O. E. D. Synthesis of New Chiral Aliphatic Amino Diselenides and Their Application as Catalysts for the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes. **Organic Letters**, v. 5, 2003. h) MURAI, T.; MONZAKI, M.; SHIBAHARA, F. Synthesis of 1,10-Binaphthyl-2,20-diyl Phosphoroselenoic Ammonium Salts and Their Conversion to Optically Active Dialkyl Diselenides. **Chemistry Letters**, v. 36, 2007.

¹⁰⁰ MELLO, M. B. M. **Síntese de calcogeno-metileno-2-oxazolinas para aplicação e catálise assimétrica e estudo da degradação de teluro-metileno-2-oxazolinas**. Tese (doutorado) Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015.

¹⁰¹ GODOI, M. **Reações sem Solventes sob Irradiação de Micro-ondas: Métodos Eficientes para Síntese de Selenol Ésteres e Carbamatos de 9-Fluorenilmetila**. Tese (doutorado), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.

APÊNCIDE A: ESPECTROS SELECIONADOS

SUMÁRIO

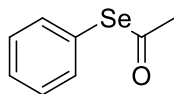
Figura A1: Espectro de massas do etanoselenoato de fenila (1)	90
Figura A2: Espectro no IV do etanoselenoato de fenila (1)	90
Figura A3: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, TMS, CDCl_3) do etanoselenoato de fenila (1).....	91
Figura A4: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do etanoselenoato de fenila (1)	91
Figura A5: Espectro de massas do etanoselenoato de 4-clorofenila (2).....	92
Figura A6: Espectro no IV do etanoselenoato de 4-clorofenila (2)	92
Figura A7: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, TMS, CDCl_3) do etanoselenoato de 4-clorofenila (2).....	93
Figura A8: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do etanoselenoato de 4-clorofenila (2).....	93
Figura A9: Espectro de massas do propanoselenoato de 4-clofenila (3)	94
Figura A10: Espectro no IV do propanoselenoato de 4-clorofenila (3)	94
Figura A11: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, TMS, CDCl_3) do propanoselenoato de 4-clorofenila (3).....	95
Figura A12: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do propanoselenoato de 4-clorofenila (3).....	95
Figura A13: Espectro de massas do etanoselenoato de butila (4)	96
Figura A14: Espectro no IV do etanoselenoato de butila (4)	96
Figura A15: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, TMS, CDCl_3) do etanoselenoato de butila (4).....	97
Figura A16: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do etanoselenoato de butila (4).....	97
Figura A17: Espectro de massas do etanoselenoato de benzila (5).....	98
Figura A18: Espectro no IV do etanoselenoato de benzila (5)	98
Figura A19: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, TMS, CDCl_3) do etanoselenoato de benzila (5).....	99
Figura A20: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do etanoselenoato de benzila (5).....	99
Figura A21: Espectro de massas do etanoselenoato de 1-fenietila (6)	100
Figura A22: Espectro no IV do etanoselenoato de 1-fenietila (6).....	100

Figura A23: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, TMS, CDCl_3) do etanoselenoato de 1-feniletila (6).....	101
Figura A24: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do etanoselenoato de 1-feniletila (6).....	101
Figura A25: Espectro de massas do propanoselenoato de 1-feniletila (7).....	102
Figura A26: Espectro no IV do propanoselenoato de 1-feniletila (7)	102
Figura A27: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, TMS, CDCl_3) do propanoselenoato de 1-feniletila (7).....	103
Figura A28: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do propanoselenoato de 1-feniletila (7).....	103
Figura A29: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, TMS, CDCl_3) do disseleneto de difenila (13).....	104
Figura A30: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do diseleneto de difenila (13)	104
Figura A31: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, TMS, CDCl_3) do disseleneto de di-(4-cloro)fenila (14).....	105
Figura A32: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do disseleneto de di-(4-cloro)fenila (14).....	105
Figura A33: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, TMS, CDCl_3) do disseleneto de dibutila (15).....	106
Figura A34: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do disseleneto de dibutila (15)	106
Figura A35: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, TMS, CDCl_3) do disseleneto de dibenzila (16).....	107
Figura A36: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do disseleneto de dibenzila (16)	107
Figura A37: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, TMS, CDCl_3) do 1-feniletanol (18). 108	
Figura A38: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 1-feniletanol (18).....	108
Figura A39: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, TMS, CDCl_3) do acetato de 1-feniletila (18a).....	109
Figura A40: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do acetato 1-feniletila (18a).....	109
Figura A41: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, TMS, CDCl_3) do 4-metoxi-1-feniletanol (19)	110
Figura A42: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 4-metoxi-1-feniletanol (19)	110
Figura A43: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, TMS, CDCl_3) do acetato de 4-metoxi-1-feniletila (19a).....	111

Figura A44: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do acetato de 4-metoxi-1-feniletila (19a)	111
Figura A45: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, TMS, CDCl_3) do 4-nitro-1-feniletanol (20)	112
Figura A46: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 4-nitro-1-feniletanol (20)	112
Figura A47: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, TMS, CDCl_3) do acetato de 4-nitro-1-feniletila (20a)	113
Figura A48: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do acetato de 4-nitro-1-feniletila (20a)	113
Figura A49: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, TMS, CDCl_3) do pent-2-ol (21)	114
Figura A50: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do pent-2-ol (21)	114
Figura A51: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, TMS, CDCl_3) do acetato de 2-pentila (21a)	115
Figura A52: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do acetato de 2-pentila (21a)	115
Figura A53: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, TMS, CDCl_3) do propionato de 2-pentila (21b)	116
Figura A54: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do propionato de 2-pentila (21b)	116
Figura A55: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, TMS, CDCl_3) do 2-fenilpropan-1-ol (22)	117
Figura A56: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 2-fenilpropan-1-ol (22) ..	117
Figura A57: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, TMS, CDCl_3) do acetato do 2-fenilpropila (22a)	118
Figura A58: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do acetato do 2-fenilpropila (22a)	118
Figura A59: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, TMS, CDCl_3) do acetato de benzila (42)	119
Figura A60: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do acetato de benzila (42) ..	119

Etanoselenoato de fenila (**1**)

Rendimento: 83%, (t = 2h), óleo amarelo.

**1**

etanoselenoato de fenila

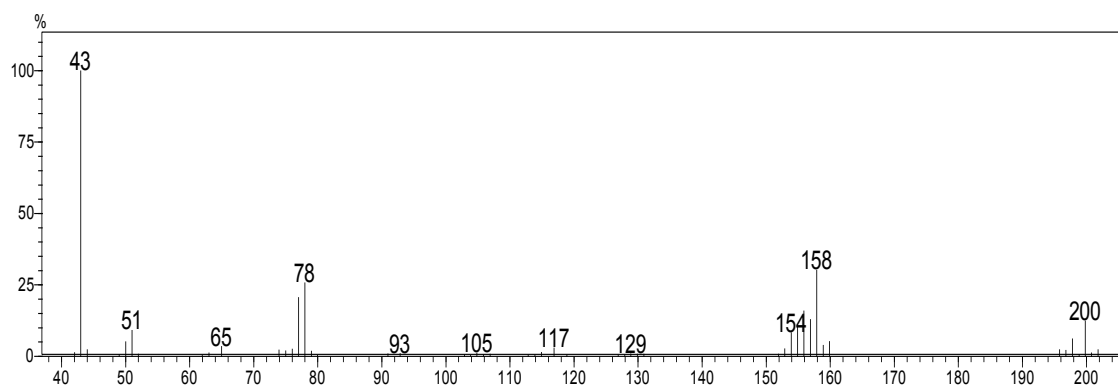
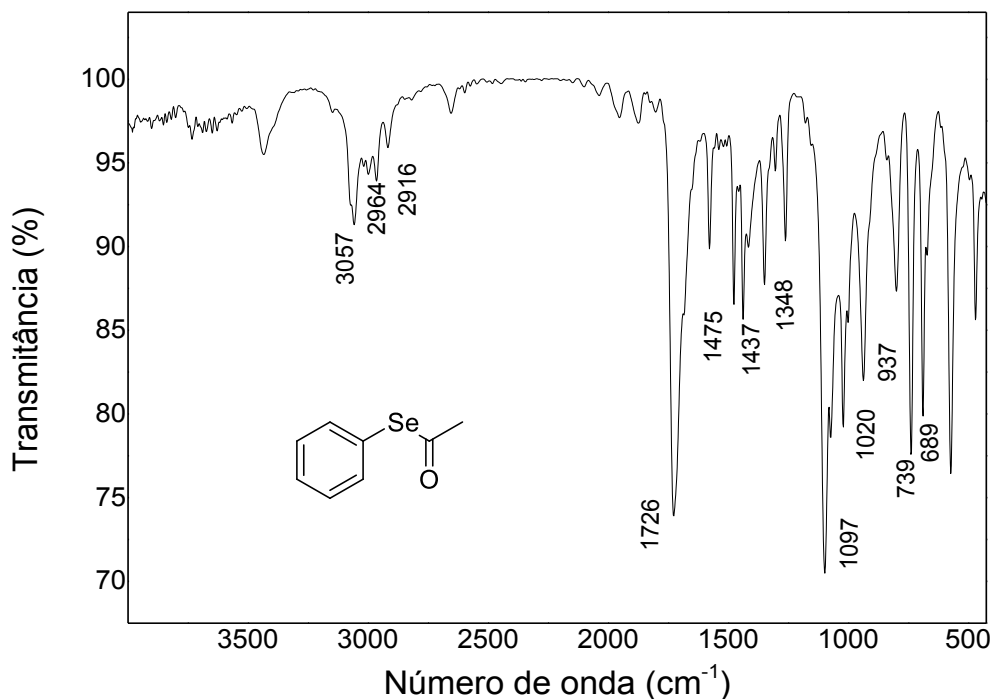
 C_8H_8OSe M.M. 199,97 g mol⁻¹

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 2,45 (s; 3H), 7,38-7,35 (m; 3H), 7,52-7,50 (m; 2H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 34,06; 126,76; 128,98; 129,41; 135,76; 192,69.

CG-EM (70ev), m/z (intensidade relativa): 200 (M⁺, 12), 158 (30), 129 (1), 117 (3), 93 (1) 78 (26) 65 (4) 51 (9) 43 (100).

IV (cm⁻¹): 3057, 2964, 2916, 1725, 1475, 1437, 1348, 1097, 1020, 937, 739, 689.

Figura A1: Espectro de massas do etanoselenoato de fenila (**1**)Figura A2: Espectro no IV do etanoselenoato de fenila (**1**)

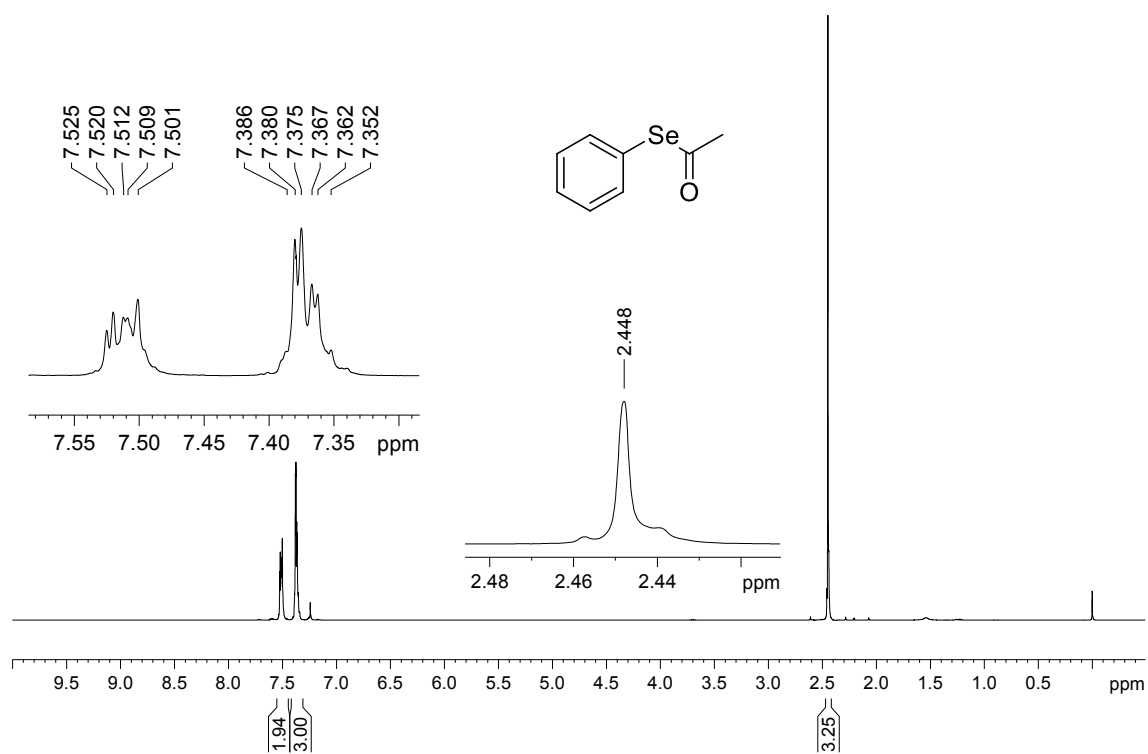


Figura A3: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, TMS, CDCl₃) do etanoselenoato de fenila (**1**)

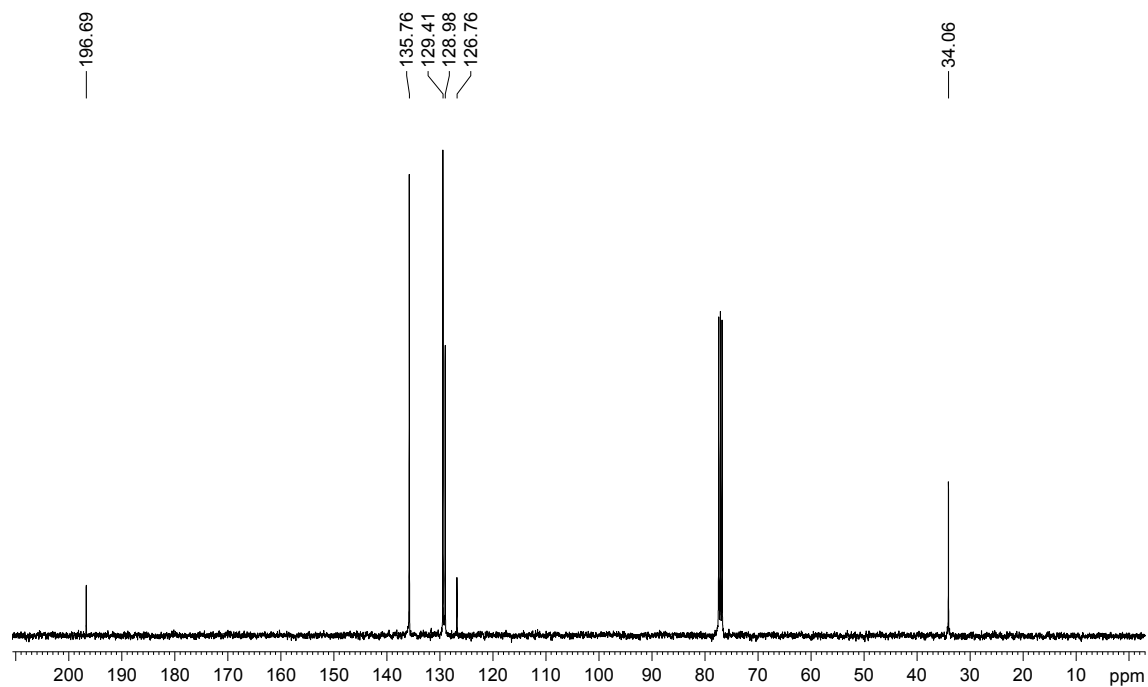
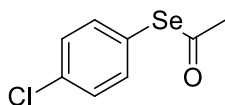
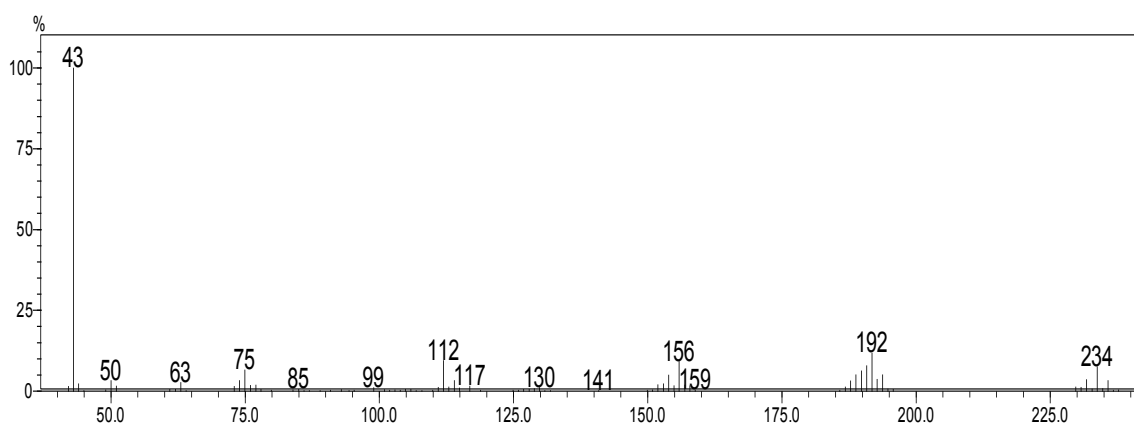
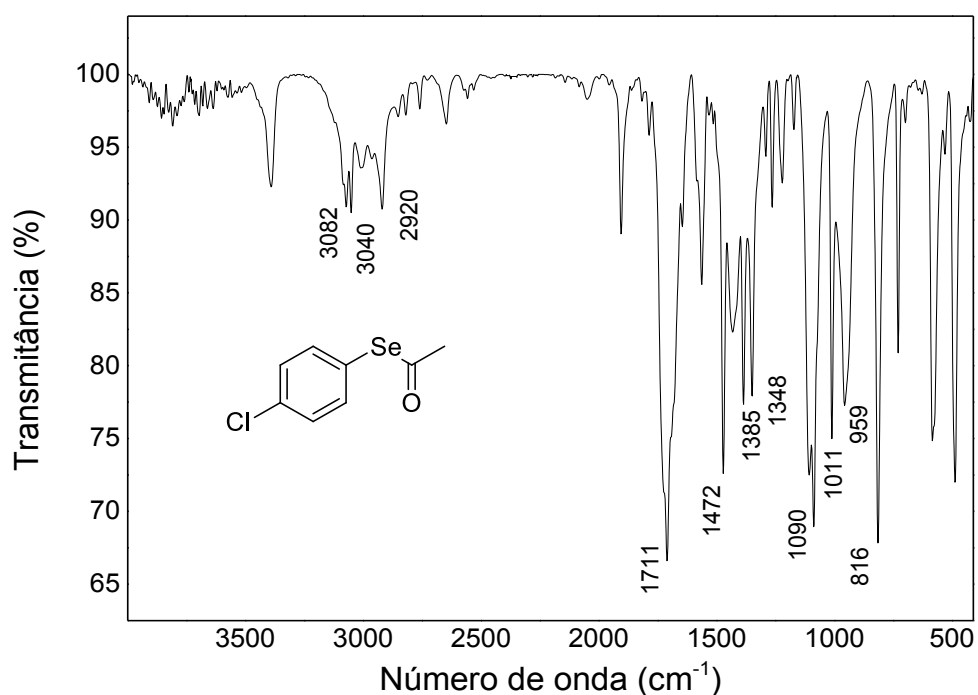


Figura A4: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do etanoselenoato de fenila (**1**)

Etanoselenoato de 4-clorofenila (**2**)**Rendimento:** 90%, (t = 1h), óleo amarelo.**2**

etanoselenoato de 4-clorofenila

 C_8H_7ClOSe M.M. 233,94 g mol⁻¹**RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 2,47 (s; 3H), 7,49-7,32 (m; 4H).**RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): 34,23; 124,99; 129,84; 135,66; 137,18; 196,07.**CG-EM** (70ev), m/z (intensidade relativa): 234 (M⁺, 1), 192 (12), 156 (9), 130 (1) 117 (2), 112 (9), 99 (1), 85 (1) 75 (7) 63 (2) 50 (3) 43 (100).**IV** (cm⁻¹): 3082, 3040, 2920, 1711, 1472, 1385, 1348, 1090, 1011, 959, 816.**Figura A5:** Espectro de massas do etanoselenoato de 4-clorofenila (**2**)**Figura A6:** Espectro no IV do etanoselenoato de 4-clorofenila (**2**)

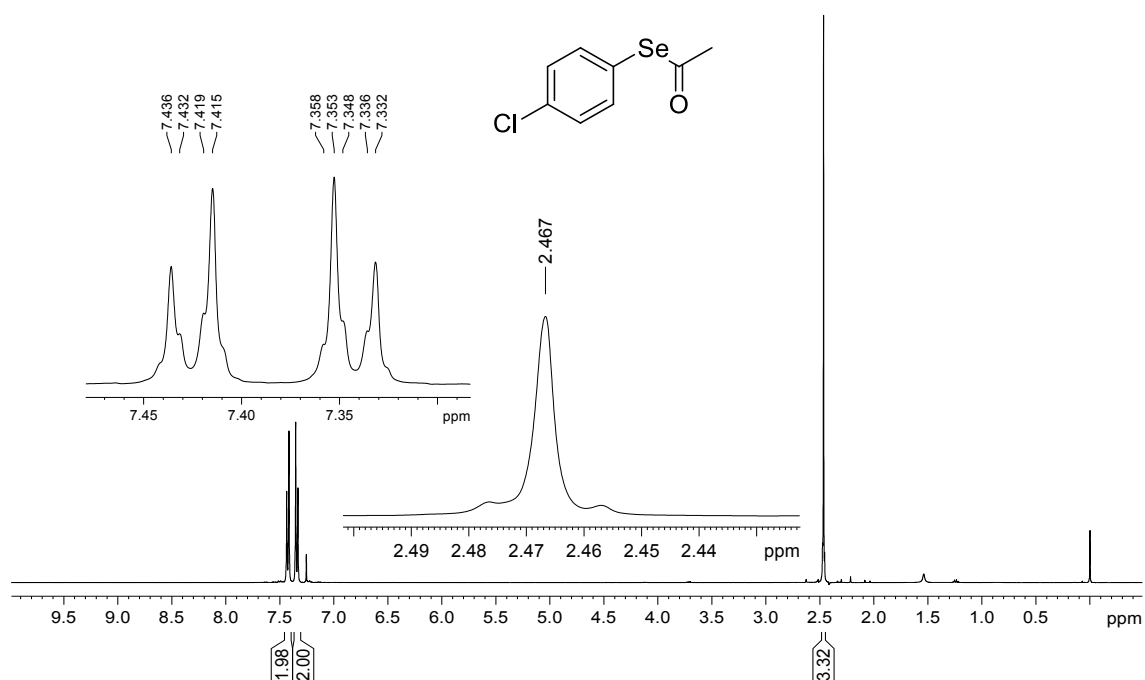


Figura A7: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, TMS, CDCl₃) do etanoselenoato de 4-clorofenila (**2**)

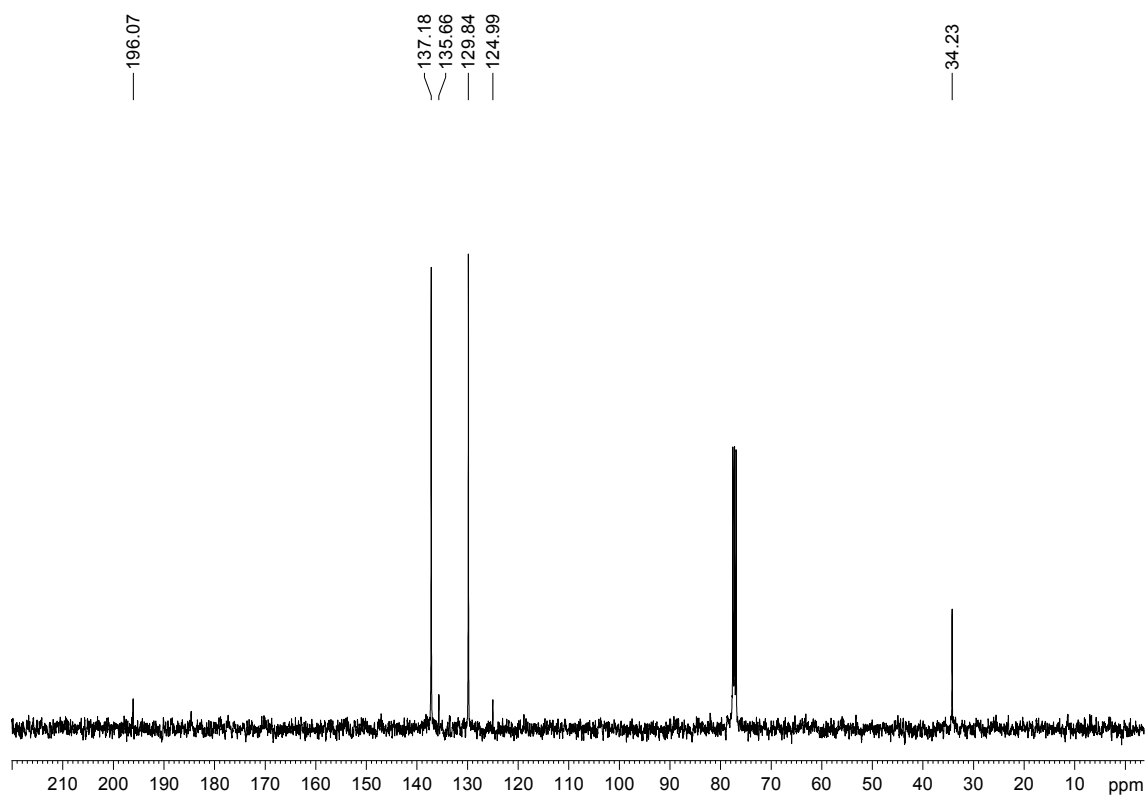
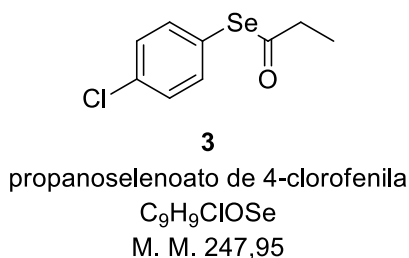


Figura A8: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do etanoselenoato de 4-clorofenila (**2**)



Propanoselenoato de 4-clorofenila (**3**)

Rendimento: 79%, (t = 2 h), óleo amarelo.

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 1,21 (t, $J = 7,45$ Hz, 3 H), 2,72 (q, $J = 7,45$ Hz, 2H); 7,35-7,32 (m, 2H); 7,43-7,406 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 9,40; 41,1; 124,54; 129,55; 135,31; 137,08; 200,34.

CG-EM (70 ev), m/z (intensidade relativa): 248 (M^+ , 3); 191 (4) 156 (7) 130 (1); 112 (5) 99 (1); 75 (6); 63 (2); 57 (100).

IV (cm^{-1}): 2980, 2939, 2905, 1723, 1473, 1408, 1387, 1088, 1011, 980, 814.

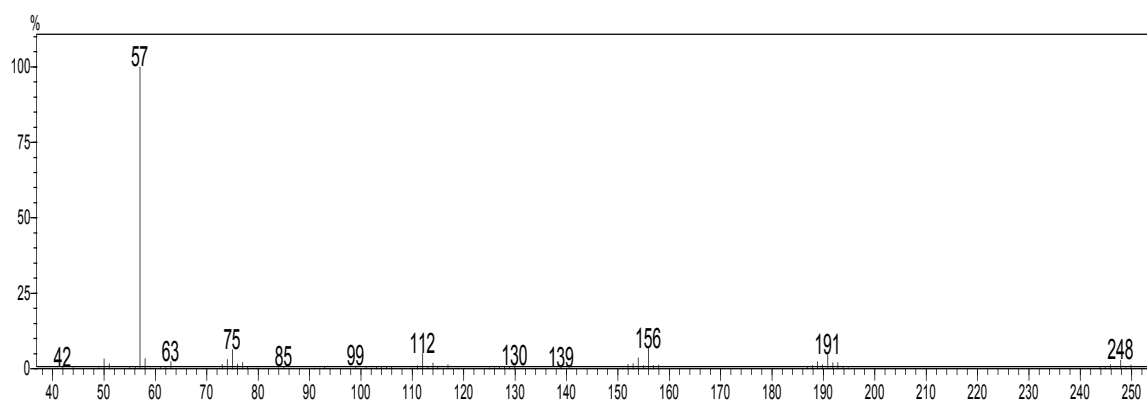


Figura A9: Espectro de massas do propanoselenoato de 4-clorofenila (**3**)

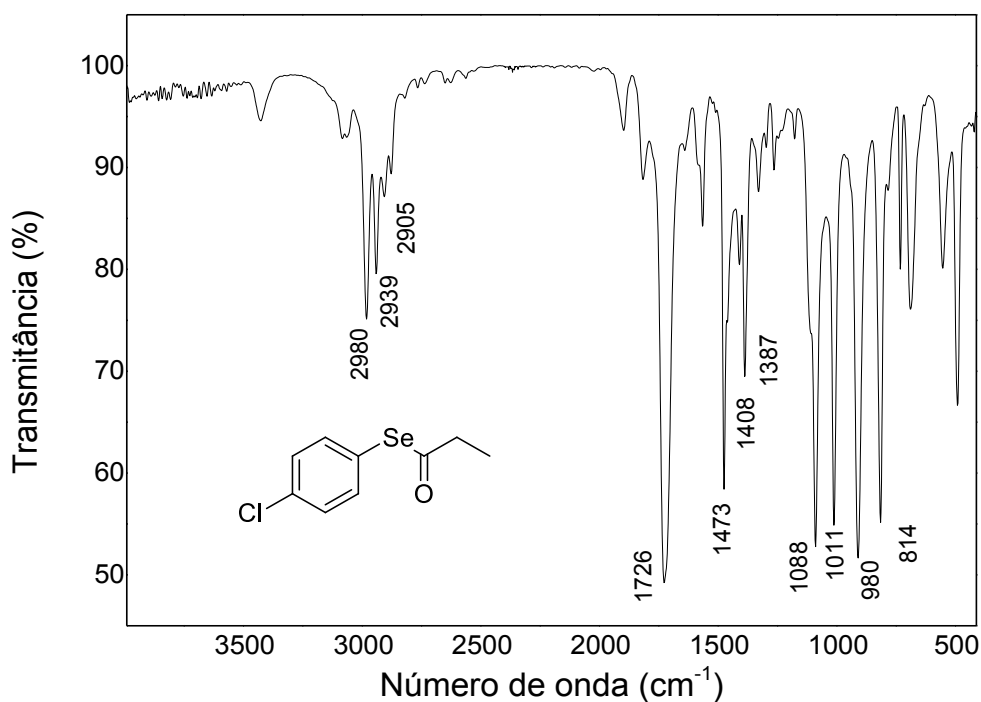


Figura A10: Espectro no IV do propanoselenoato de 4-clorofenila (**3**)

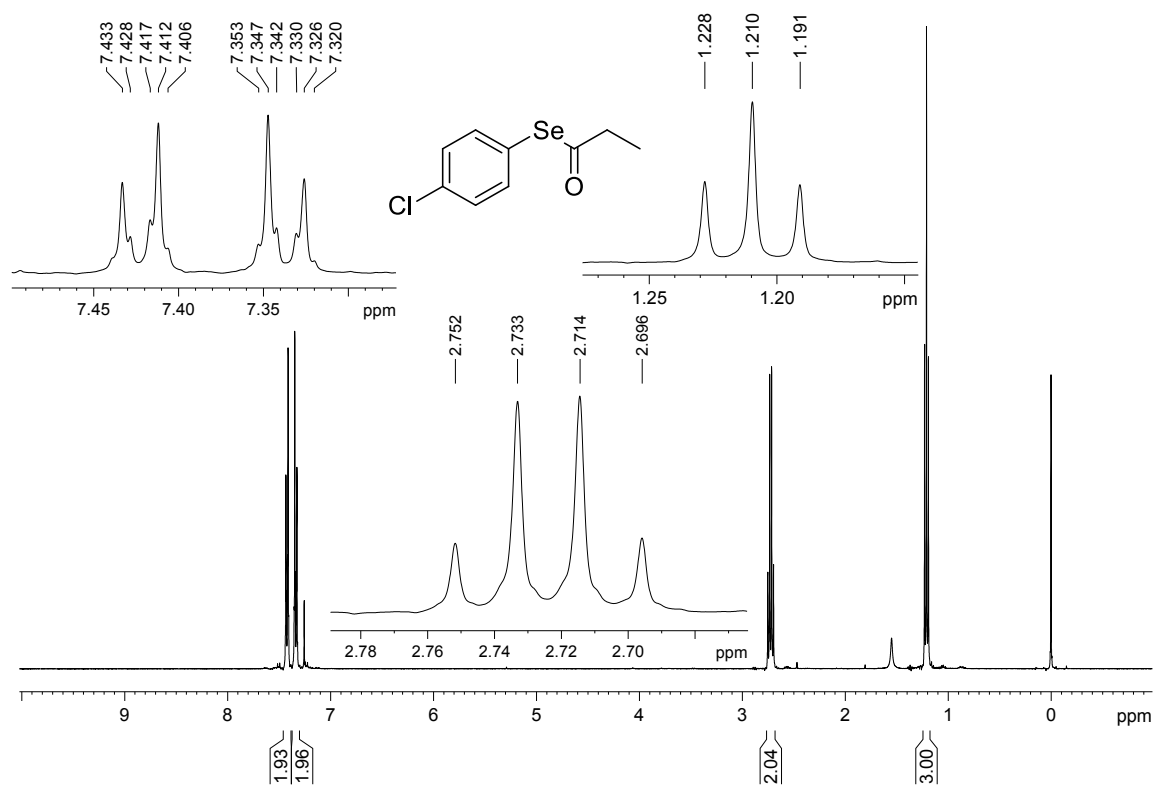


Figura A11: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, TMS, CDCl₃) do propanoselenoato de 4-clorofenila (**3**)

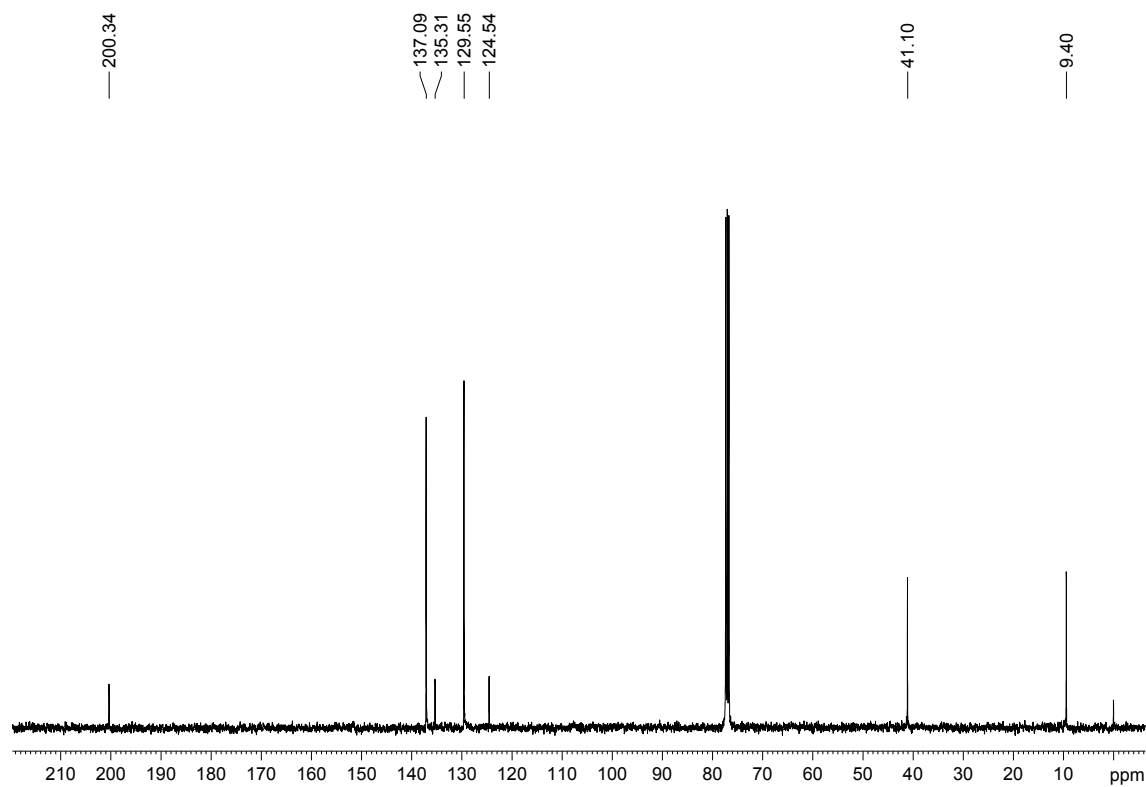
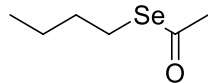


Figura A12: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do propanoselenoato de 4-clorofenila (**3**)

Etanoselenoato de butila (**4**)**Rendimento:** 66%, (t = 6 h), óleo amarelo.**4**

etanoselenoato de butila

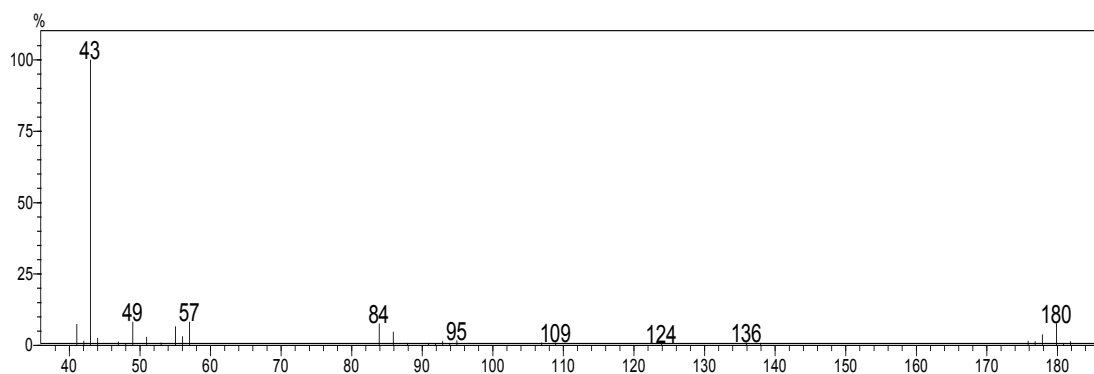
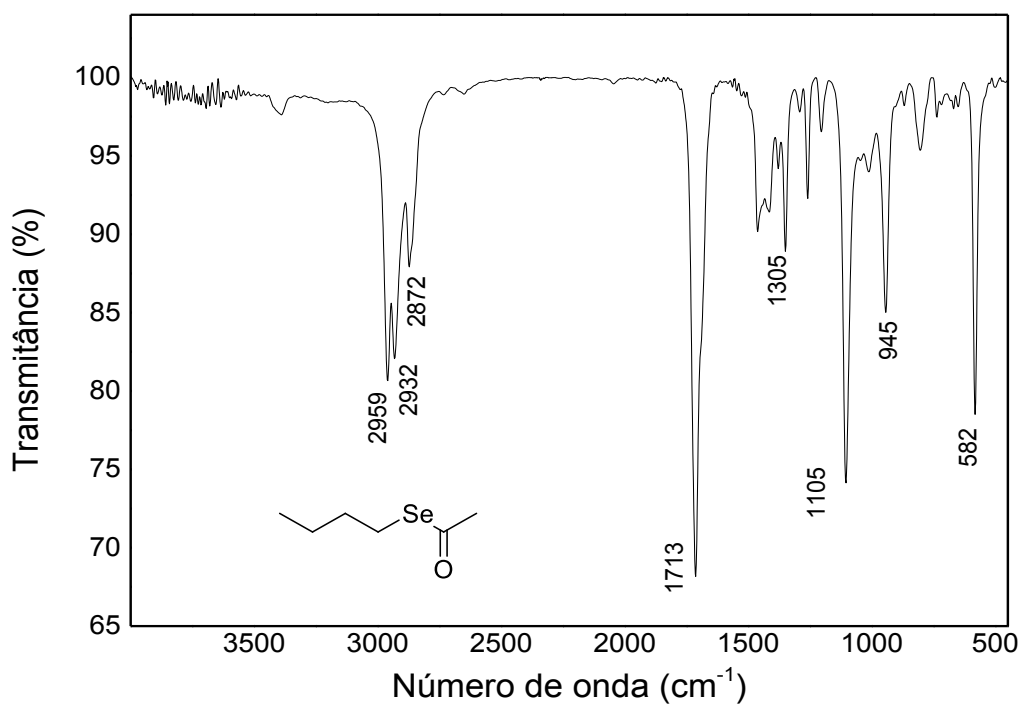
 $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{OSe}$ M.M. 180,01 g mol⁻¹

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS), δ (ppm): 0,91 (t; $J = 7,34$; 3H), 1,33-1,43 (m; 2H), 1,61-1,69 (m; 2H), 2,39 (s; 3H), 2,91 (t, $J = 7,34$; 2H),

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 14,93, 24,44, 27,11, 33,93, 36,23, 199,44.

CG-EM (70ev), m/z (intensidade relativa): 180 (M⁺, 8), 136 (1), 124 (1), 109 (1), 95 (2) 84 (7) 57 (8) 49 (8) 43 (100).

IV (cm⁻¹): 2958, 2932, 2872, 1713, 1305, 1105, 945, 582.

**Figura A13:** Espectro de massas do etanoselenoato de butila (**4**)**Figura A14:** Espectro no IV do etanoselenoato de butila (**4**)

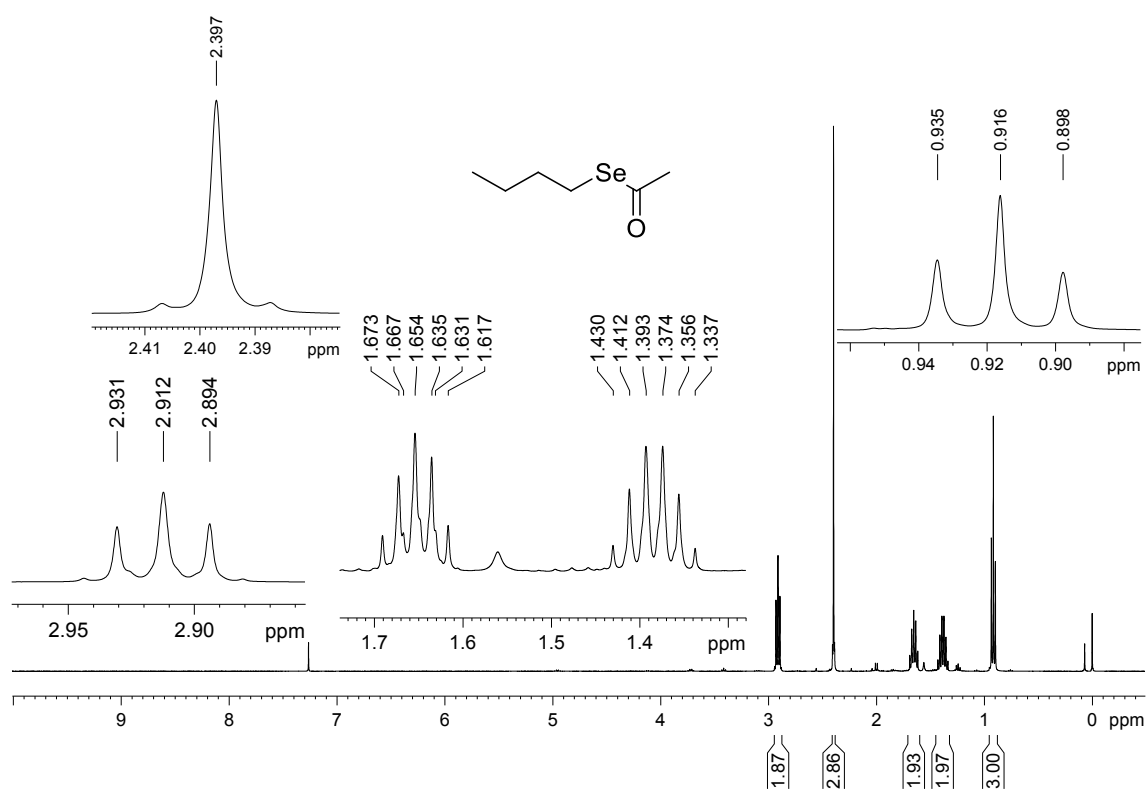


Figura A15: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, TMS, CDCl₃) do etanoselenoato de butila (**4**)

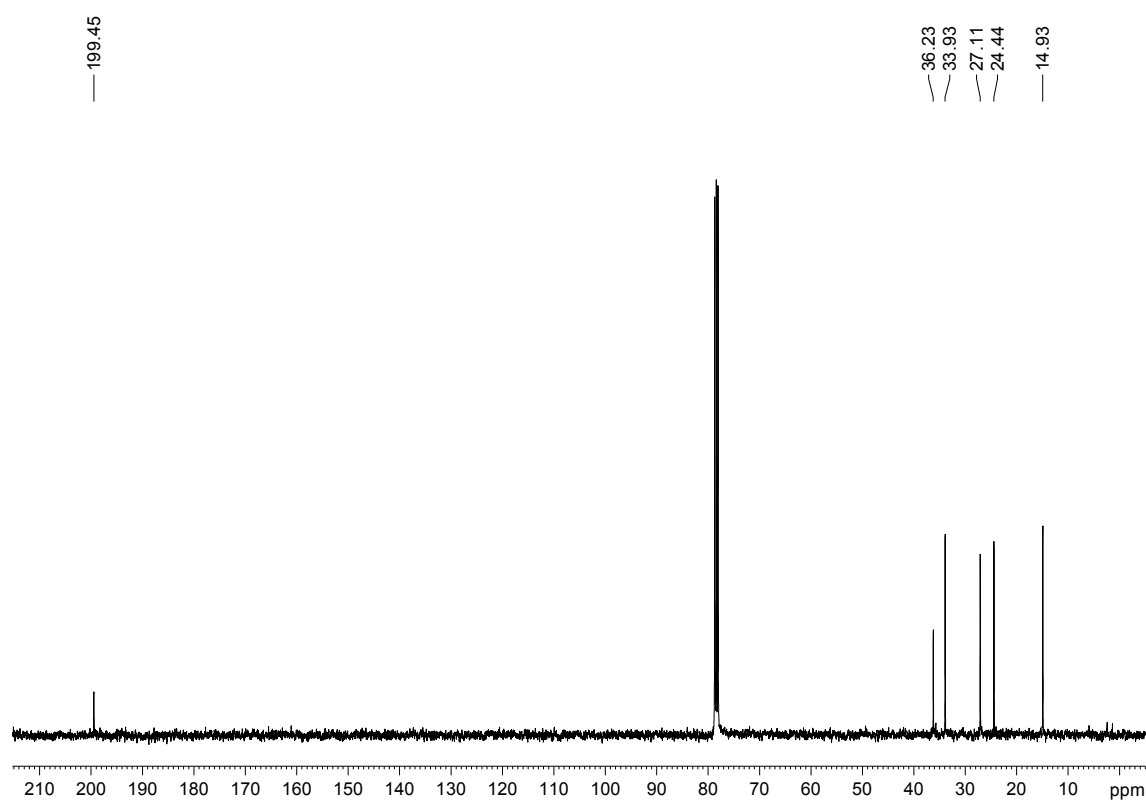
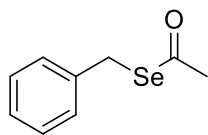
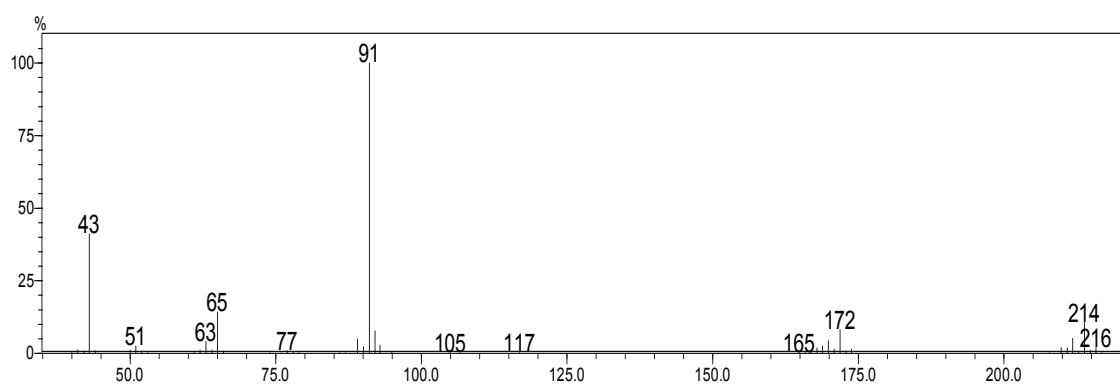
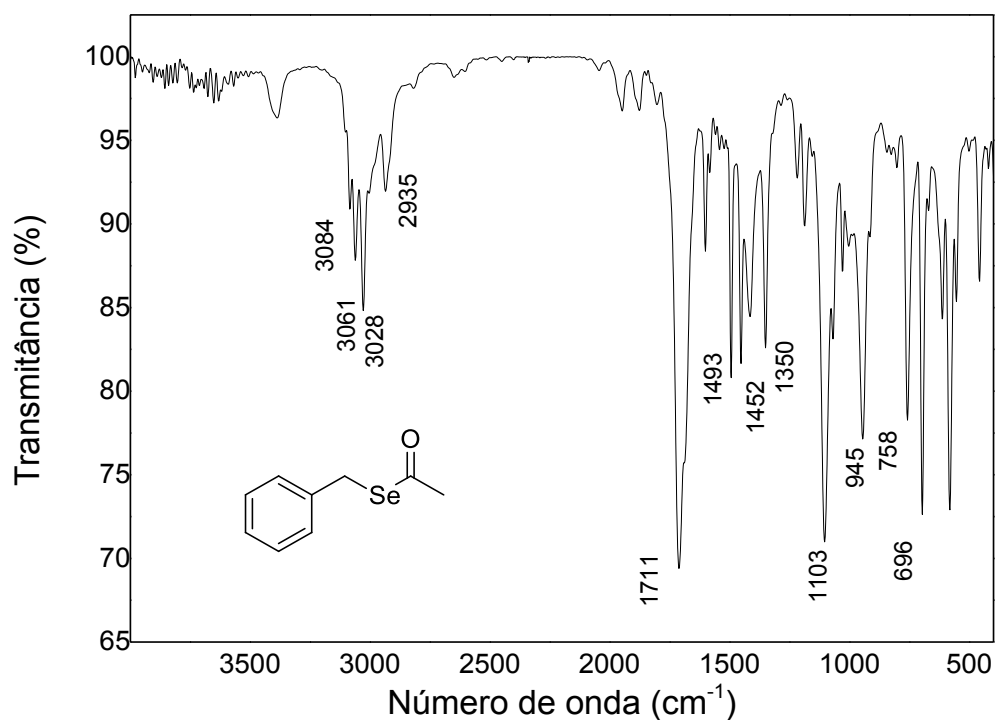


Figura A16: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do etanoselenoato de butila (**4**)

**5**

etanoselenoato de benzila

 $C_9H_{10}OSe$ M.M. 213,99 g mol⁻¹Etanoselenoato de benzila (**5**)**Rendimento:** 77% (t = 12 h) óleo amarelo**RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 2,40 (s; 3H), 4,14 (s; 3H), 7,21-7,16 (m; 5H).**RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): 29,51; 34,65; 126,94; 128,58; 128,84; 139,12; 197,36.**CG-EM** (70 ev), *m/z* (intensidade relativa): 214 (M⁺, 1), 172 (8), 165 (1), 117 (9), 105 (1), 91 (100) 77 (1), 65 (15), 63 (4), 51 (3), 43 (41).**IV** (cm⁻¹): 3084, 3061, 3028, 2935, 1711, 1493, 1452, 1350, 1103, 945, 758, 696.**Figura A17:** Espectro de massas do etanoselenoato de benzila (**5**)**Figura A18:** Espectro no IV do etanoselenoato de benzila (**5**)

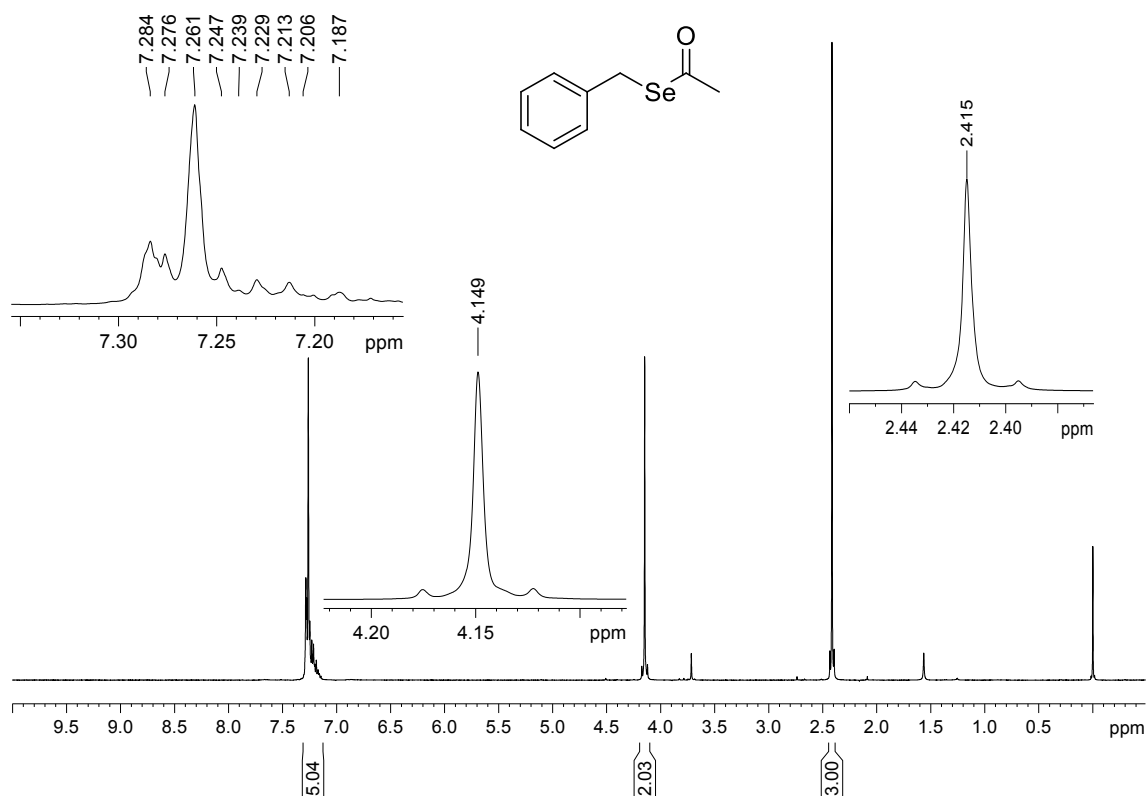


Figura A19: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, TMS, CDCl₃) do etanoselenoato de benzila (**5**)

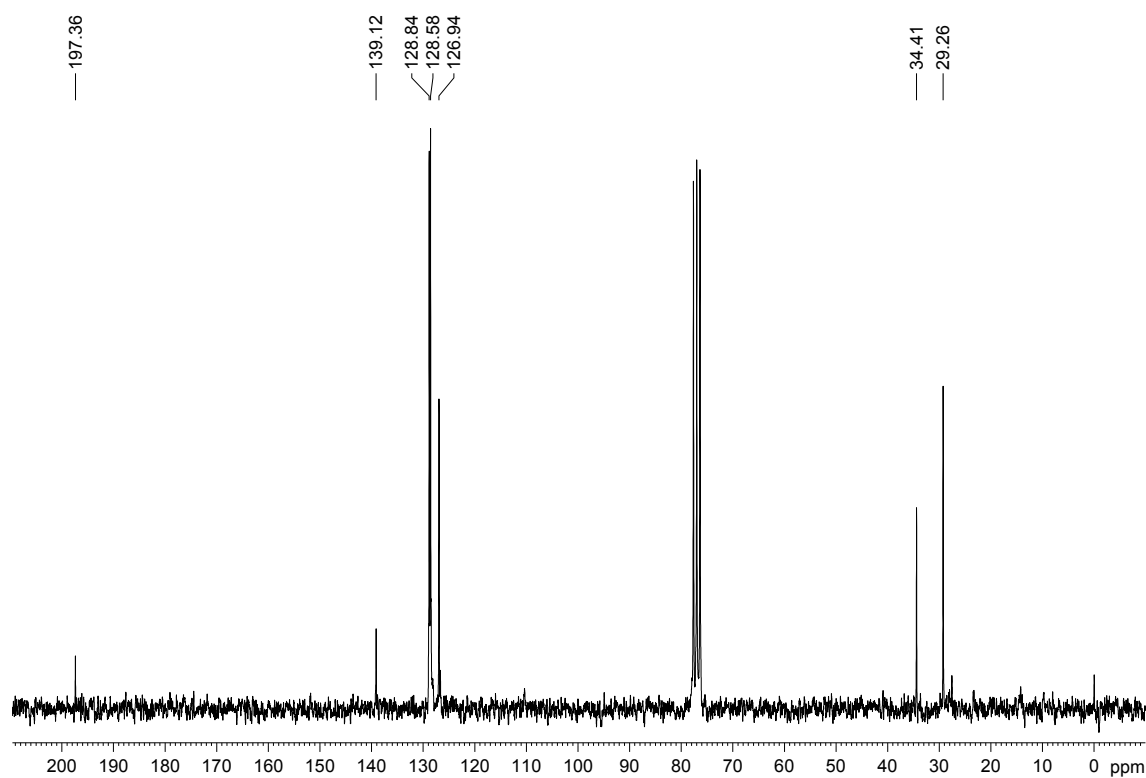
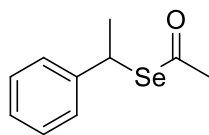
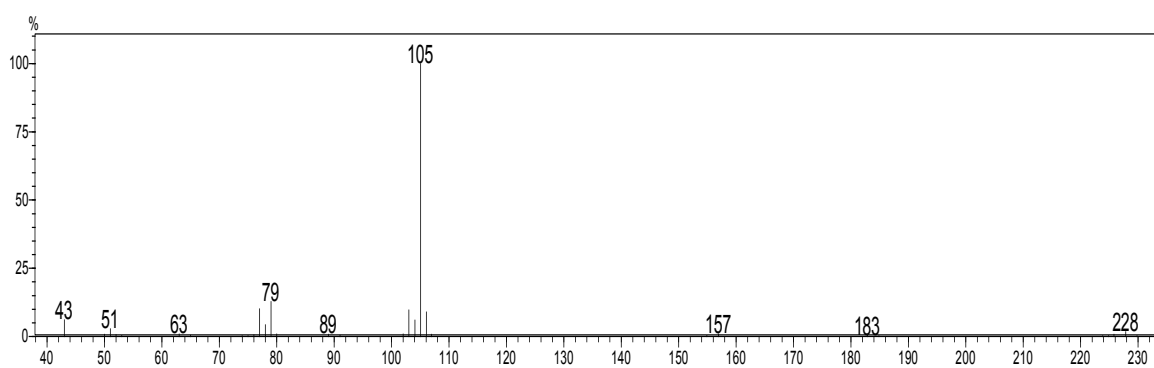
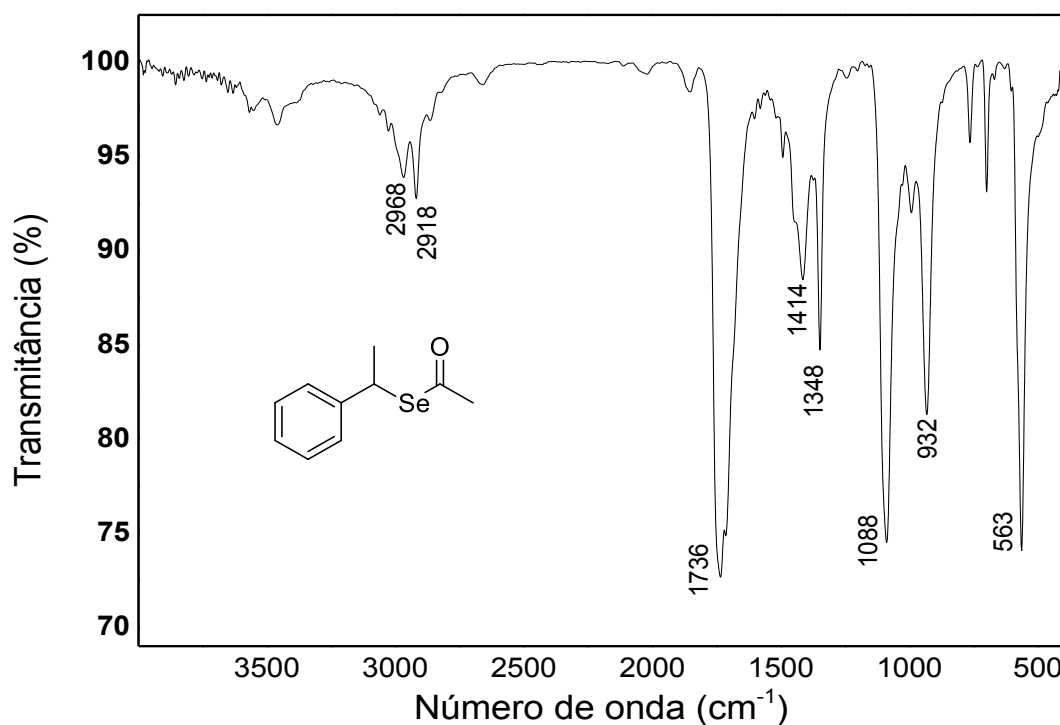


Figura A20: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do etanoselenoato de benzila (**5**)

Etanoselenoato de 1-feniletila (**6**)**Rendimento:** 30%, (t = 12 h), óleo amarelo.**6**

etanoselenoato de 1-feniletila

 $C_{10}H_{12}OSe$ M.M. 228,01 g mol⁻¹**RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 1,84 (d; J = 7,24 Hz; 3H), 2,37 (s; 3H), 4,74 (q; J = 7,24 Hz; 1H), 7,33-7,18 (m; 5H).**RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): 23,04; 34,86; 41,47; 127,30; 127,40; 128,78; 143,92; 198,27.**CG-EM** (70 ev), m/z (intensidade relativa): 228 (M+, 2), 183 (1), 157 (1), 105 (100), 89 (1), 79 (13), 63 (1), 51 (3), 43 (6).**IV** (cm⁻¹): 2968, 2918, 1736, 1414, 1348, 1088, 932, 563.**Figura A21:** Espectro de massas do etanoselenoato de 1-fenietila (**6**)**Figura A22:** Espectro no IV do etanoselenoato de 1-fenietila (**6**)

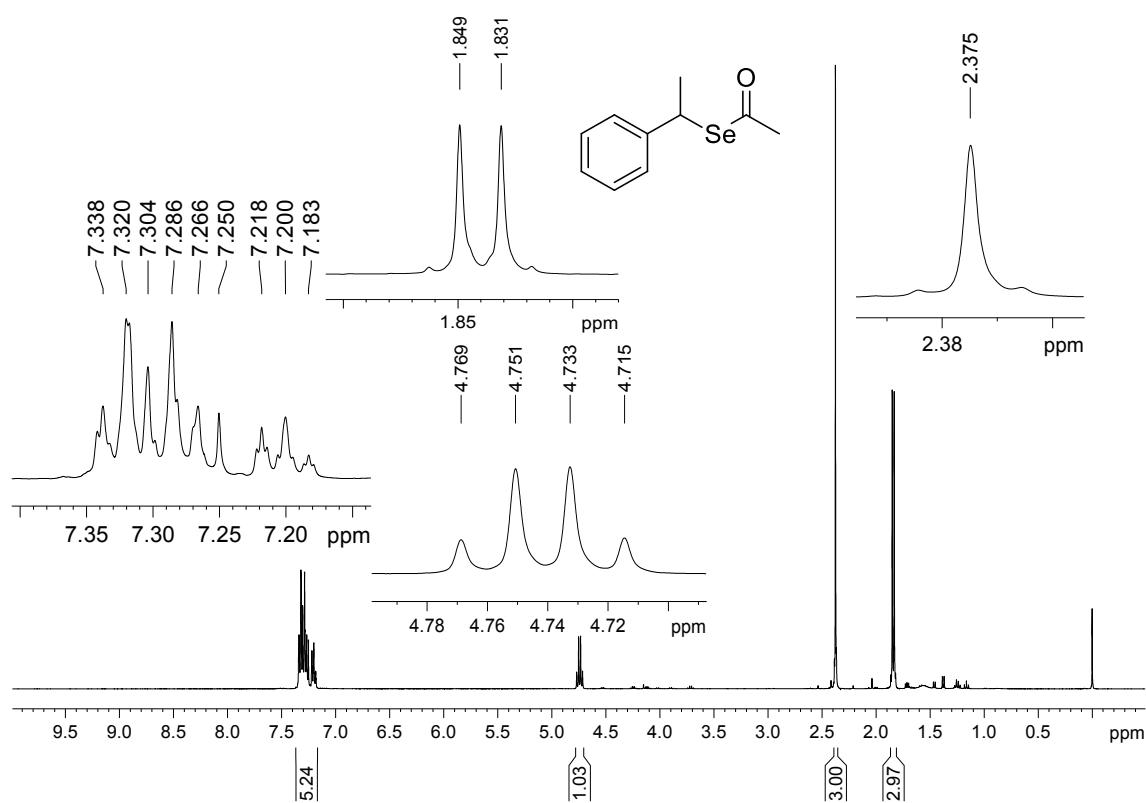


Figura A23: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, TMS, CDCl₃) do etanoselenoato de 1-fenietila (6)

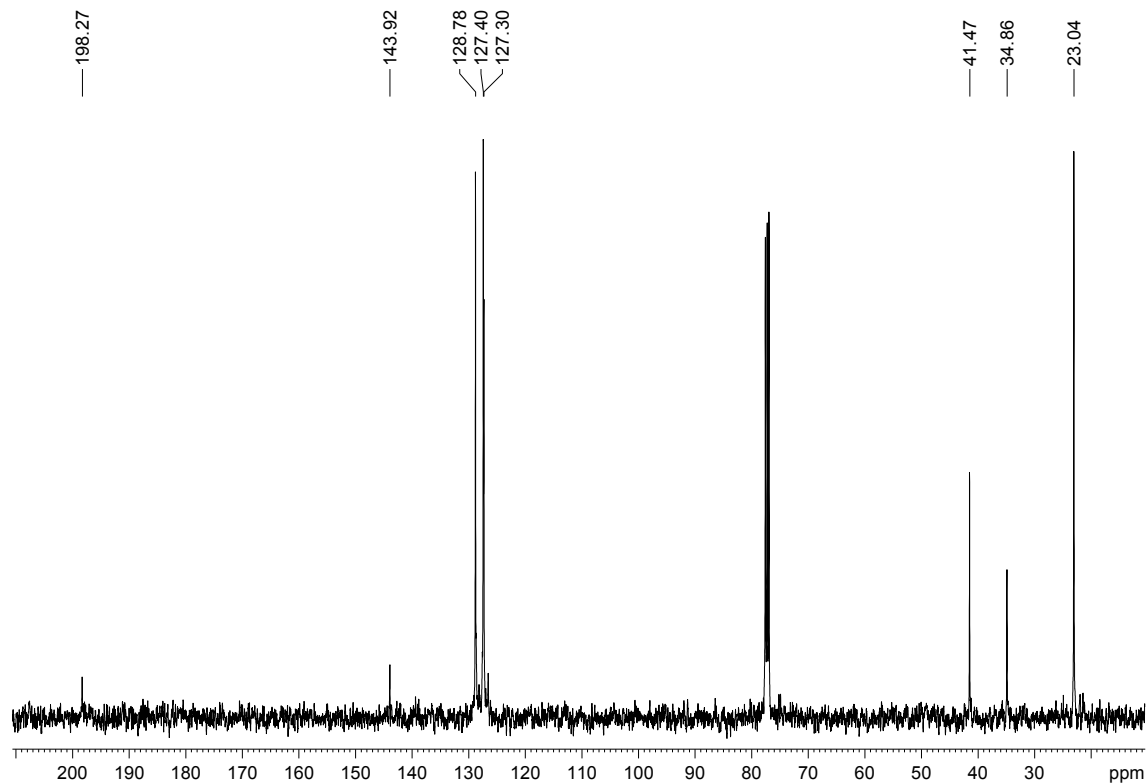
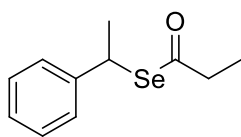


Figura A24: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do etanoselenoato de 1-fenietila (6)

Propanoselenoato de 1-feniletila (**7**)**Rendimento:** 25%, (t = 12 h), óleo amarelo.**7**

propanoselenoato de 1-feniletila

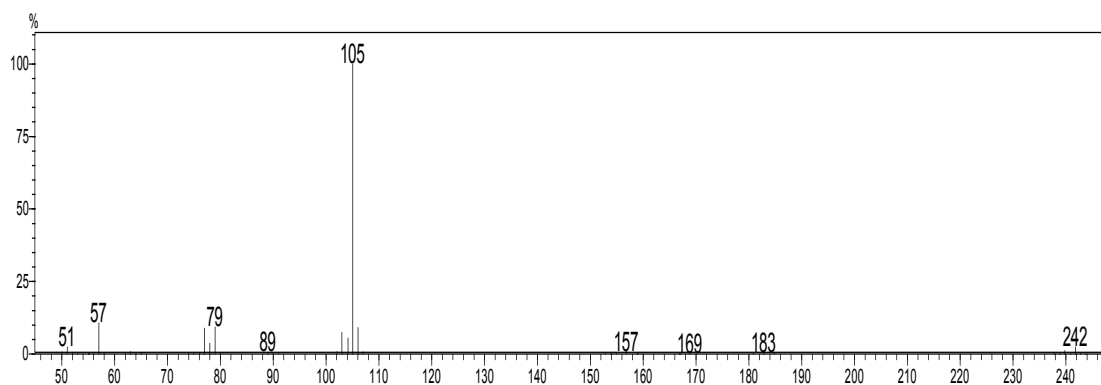
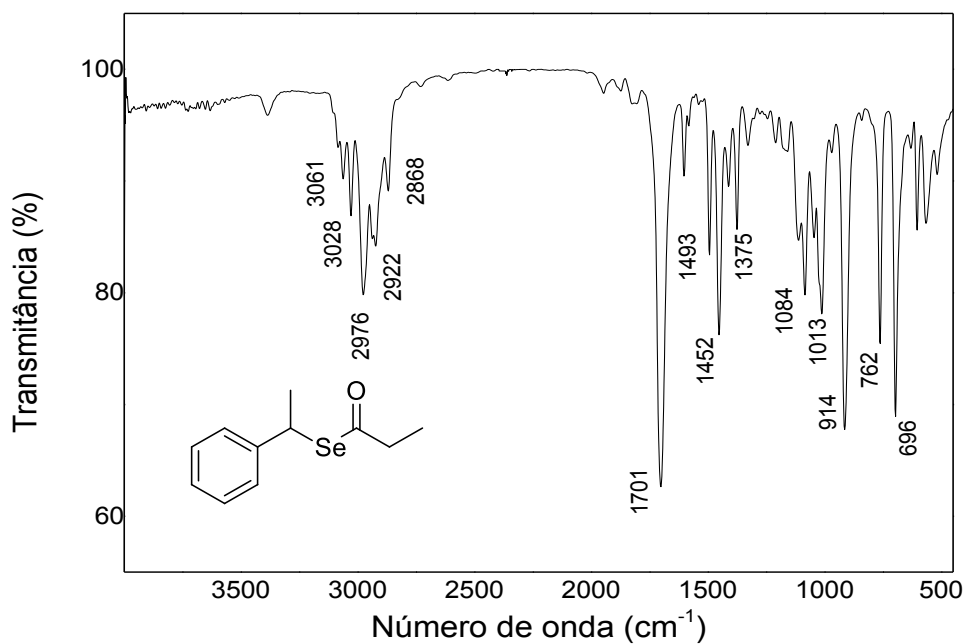
 $C_{11}H_{14}OSe$ M.M. 242,02 g mol⁻¹

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 1,16 (t, J = 7,47 Hz; 3H), 1,83 (d; J = 7,23; 3H), 2,60 (q, J = 7,47 Hz; 2H), 4,74 (q, J = 7,23 Hz; 1H), 7,34-7,18 (m, 5H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 9,62; 23,15; 40,90; 41,70; 127,24; 127,42; 128,76; 144,09; 203,05.

CG-EM (70 ev), m/z (intensidade relativa): 242 (M⁺, 3), 183 (1), 169 (1), 157 (1), 105 (100), 89 (1), 79 (9), 57 (11), 51 (3).

IV (cm⁻¹): 3061, 3028, 2976, 2922, 2868, 1701, 1493, 1452, 1375, 1084, 1013, 914, 762, 696.

**Figura A25:** Espectro de massas do propanoselenoato de 1-feniletila (**7**)**Figura A26:** Espectro no IV do propanoselenoato de 1-feniletila (**7**)

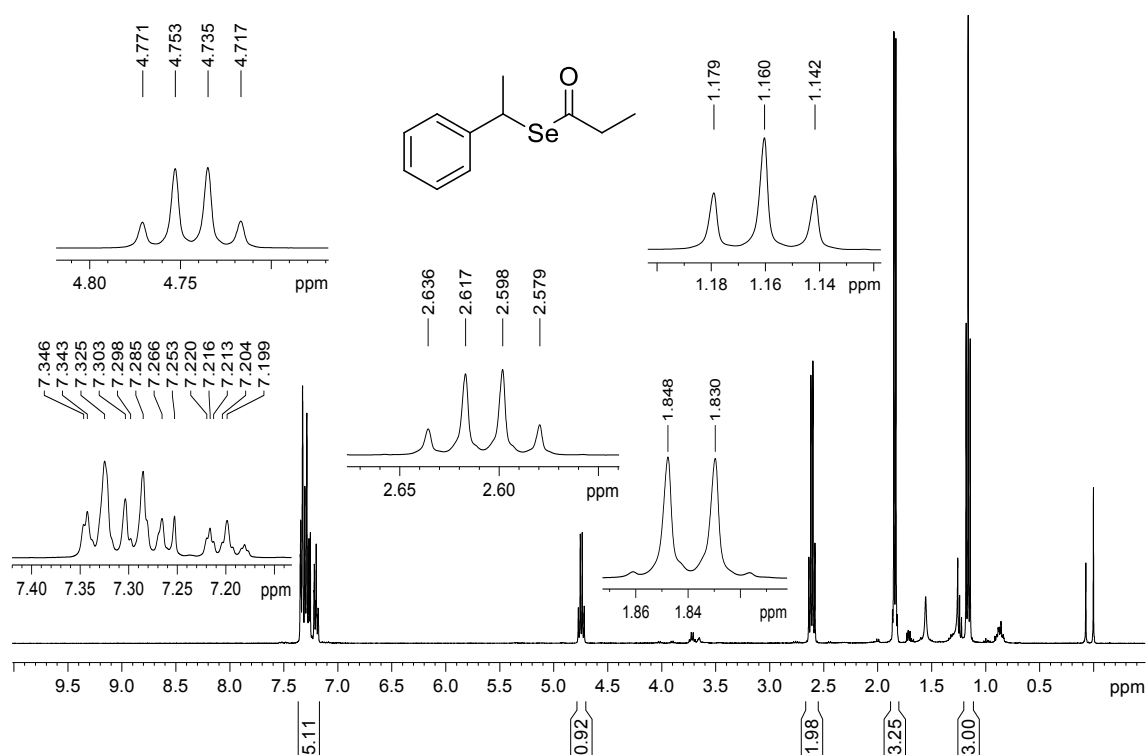


Figura A27: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, TMS, CDCl₃) do propanoselenoato de 1-fenietila (7)

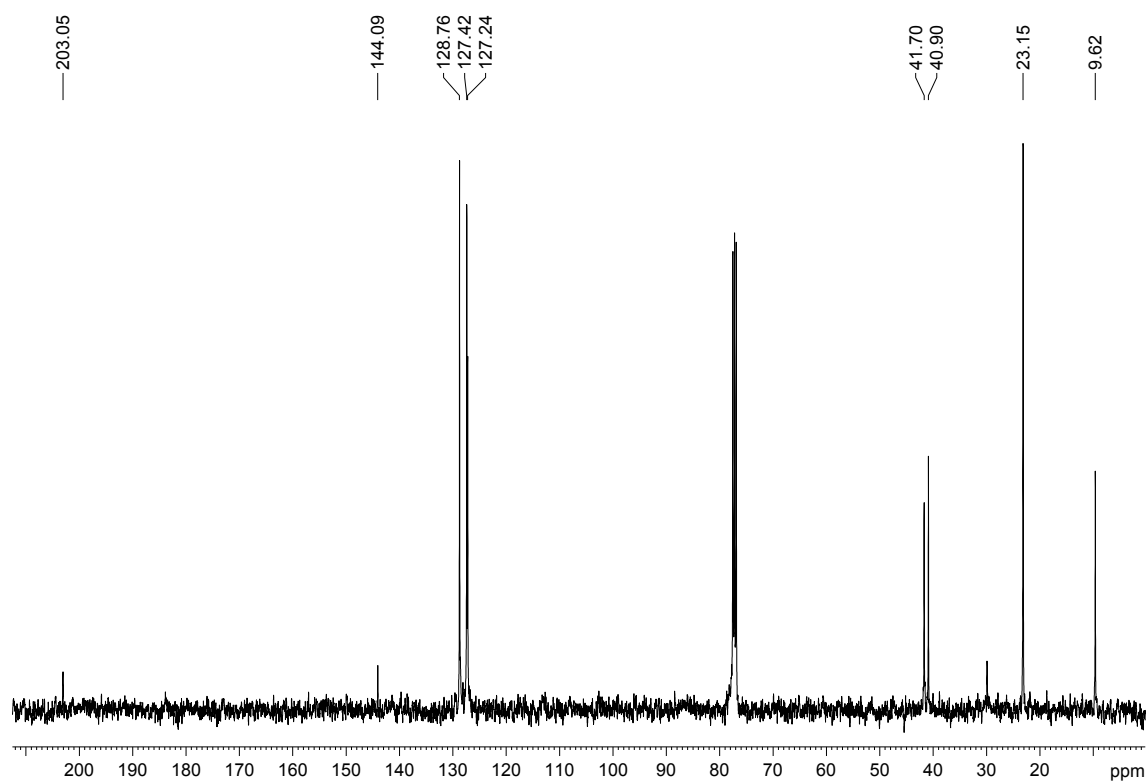


Figura A28: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do propanoselenoato de 1-fenietila (7)

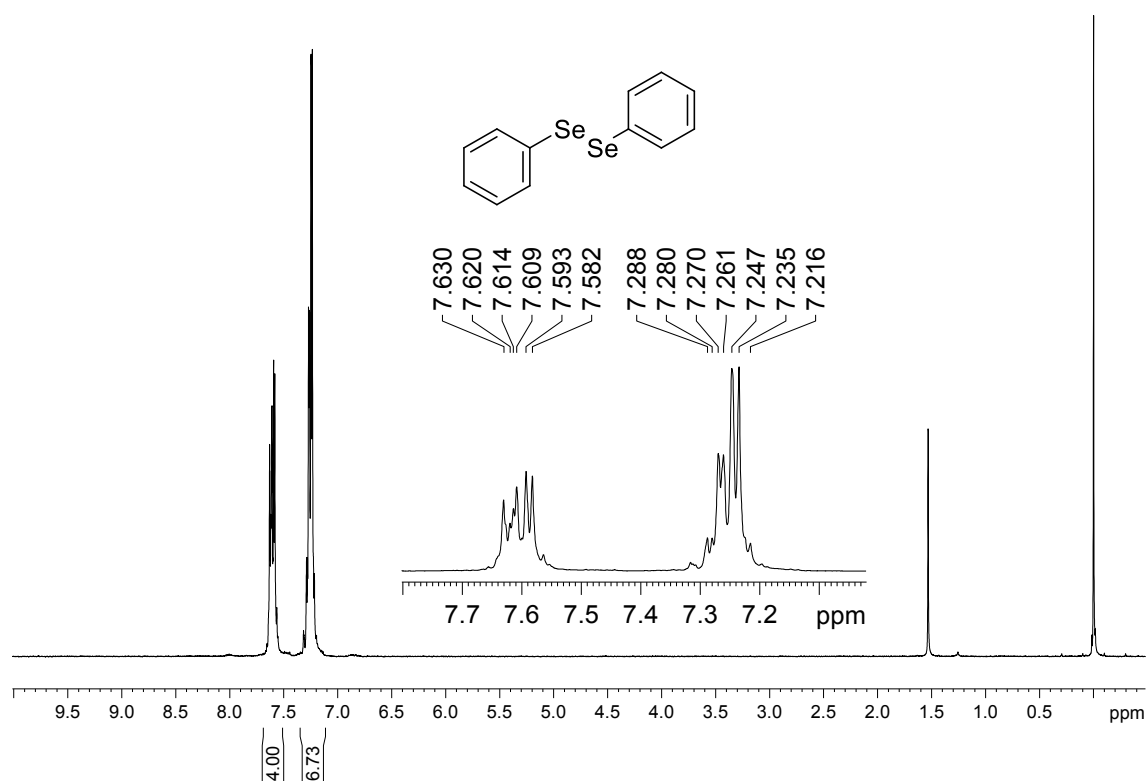


Figura A29: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, TMS, CDCl₃) do disseleneto de difenila (**13**)

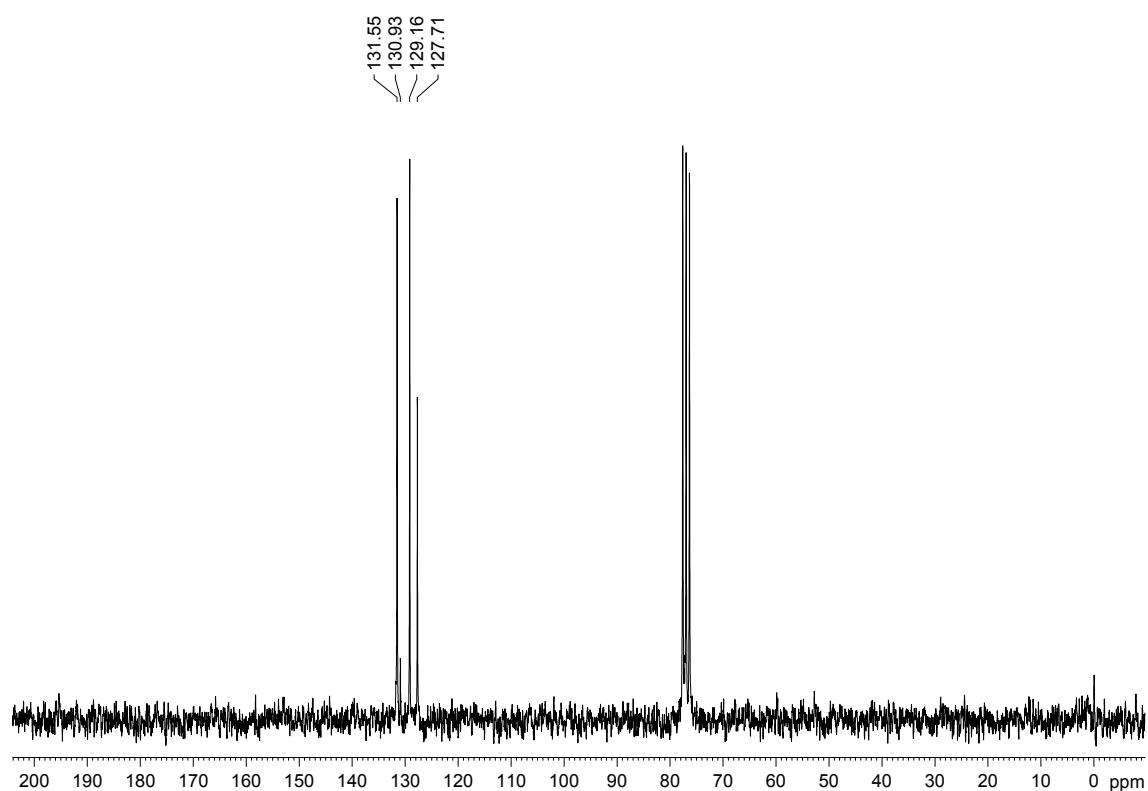


Figura A30: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do disseleneto de difenila (**13**)

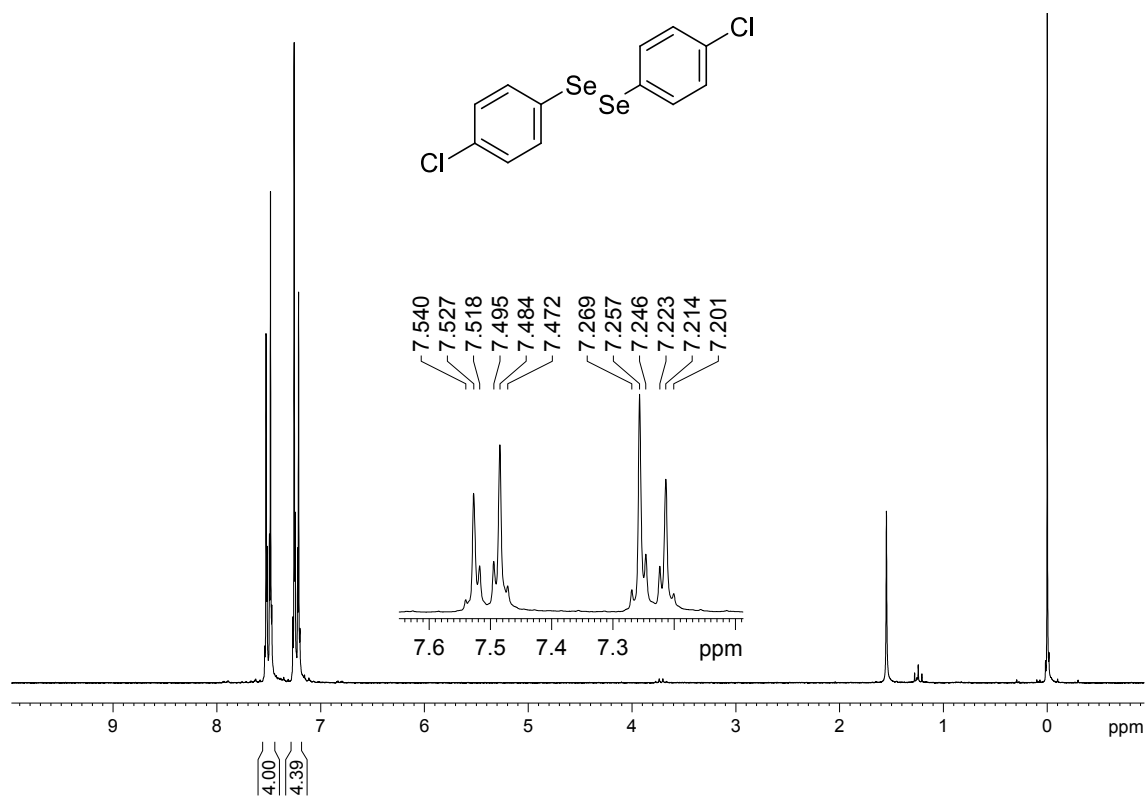


Figura A31: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, TMS, CDCl₃) do disseleneto de di-(4-cloro)fenila (**14**)

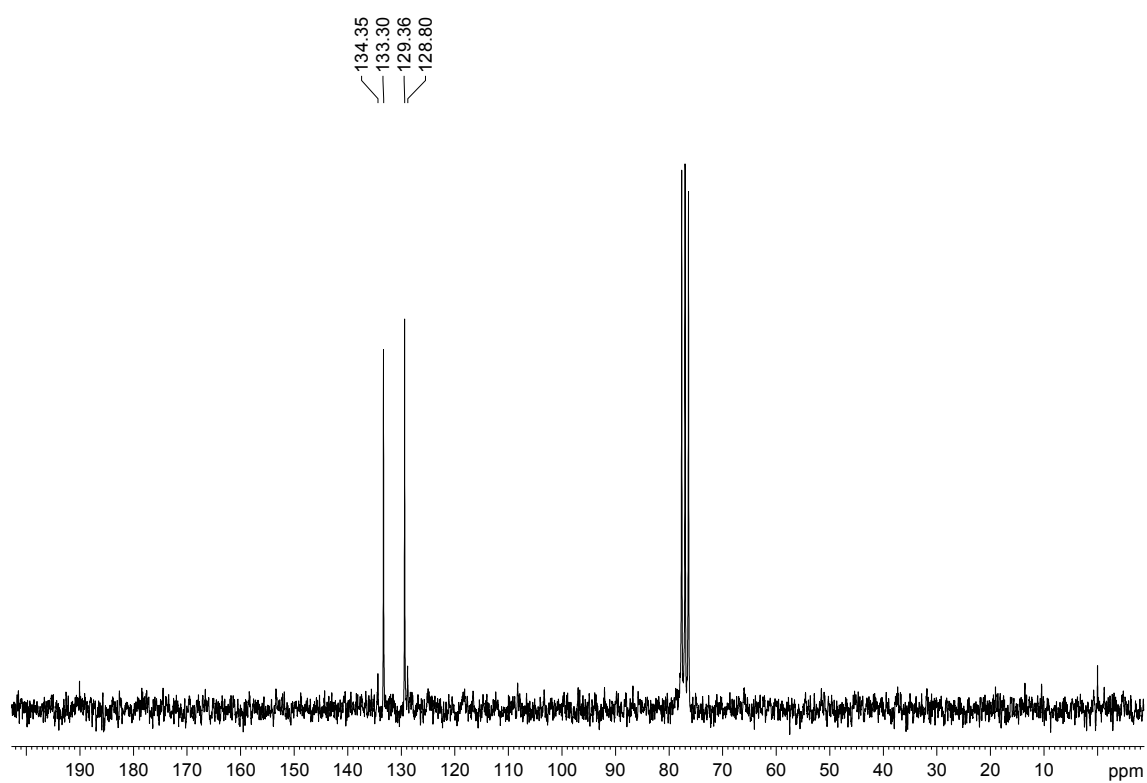


Figura A32: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do disseleneto de di-(4-cloro)fenila (**14**)

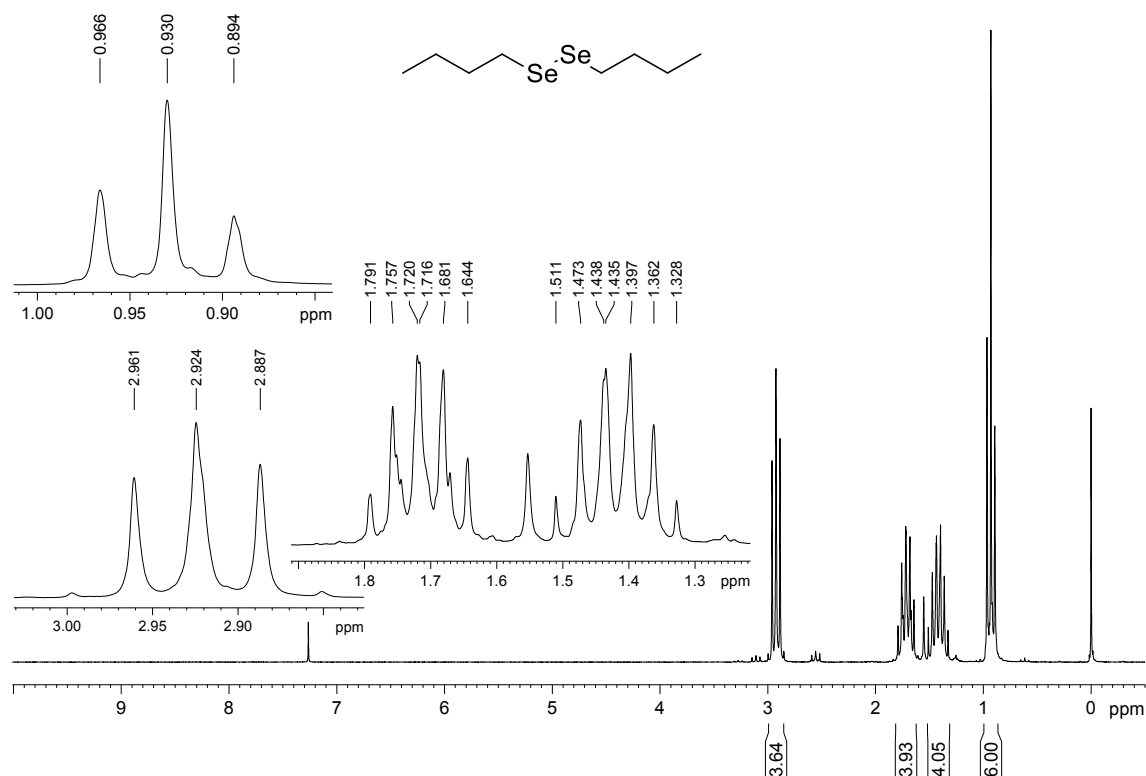


Figura A33: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, TMS, CDCl₃) do disseleneto de dibutila (**15**)

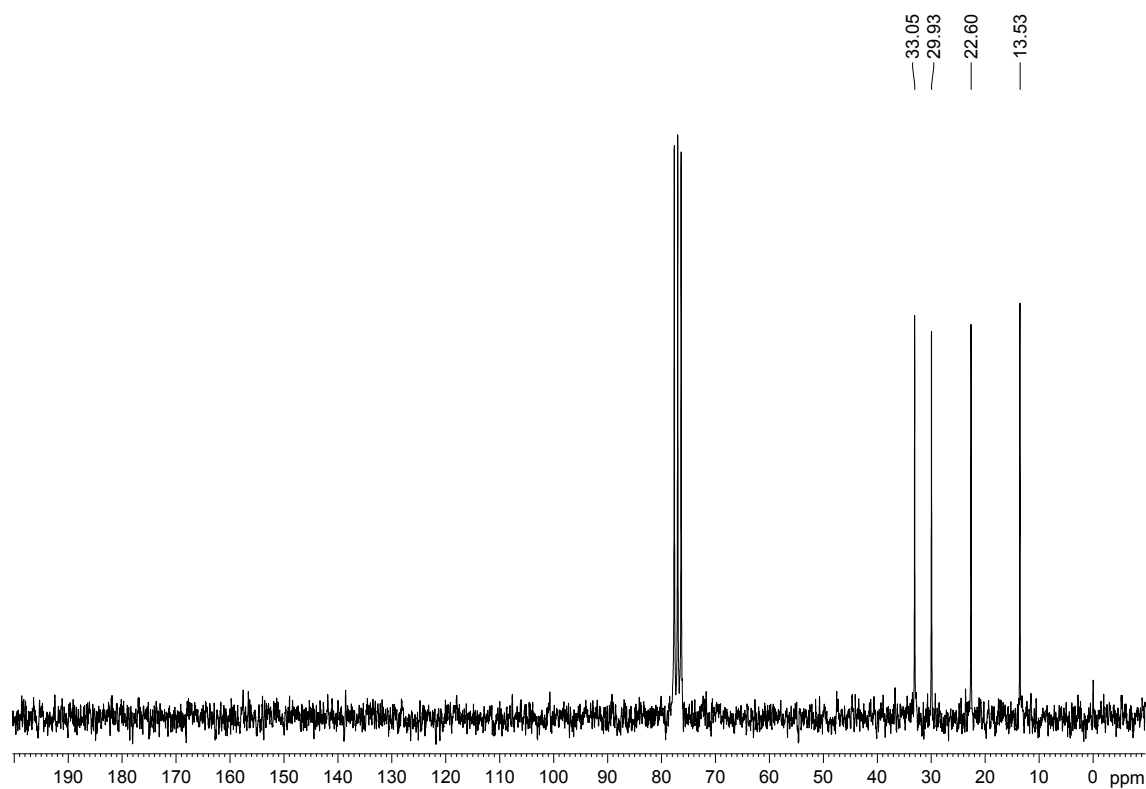


Figura A34: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do disseleneto de dibutila (**15**)

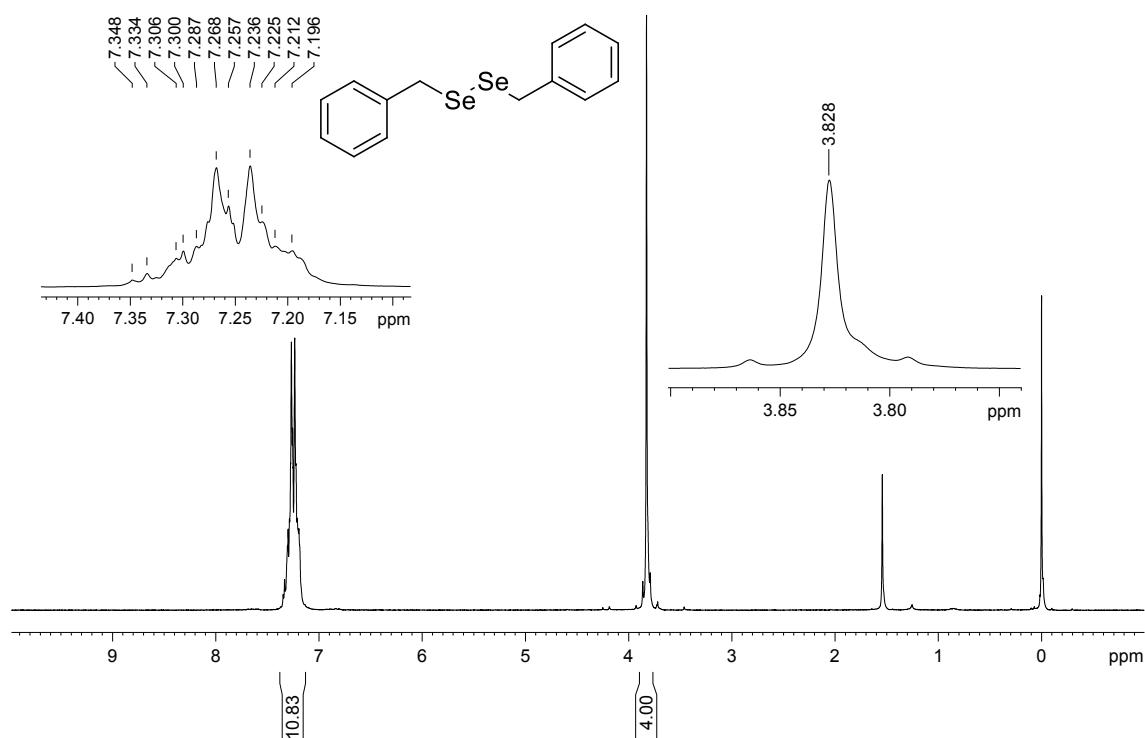


Figura A35: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, TMS, CDCl₃) do disseleneto de dibenzila (**16**)

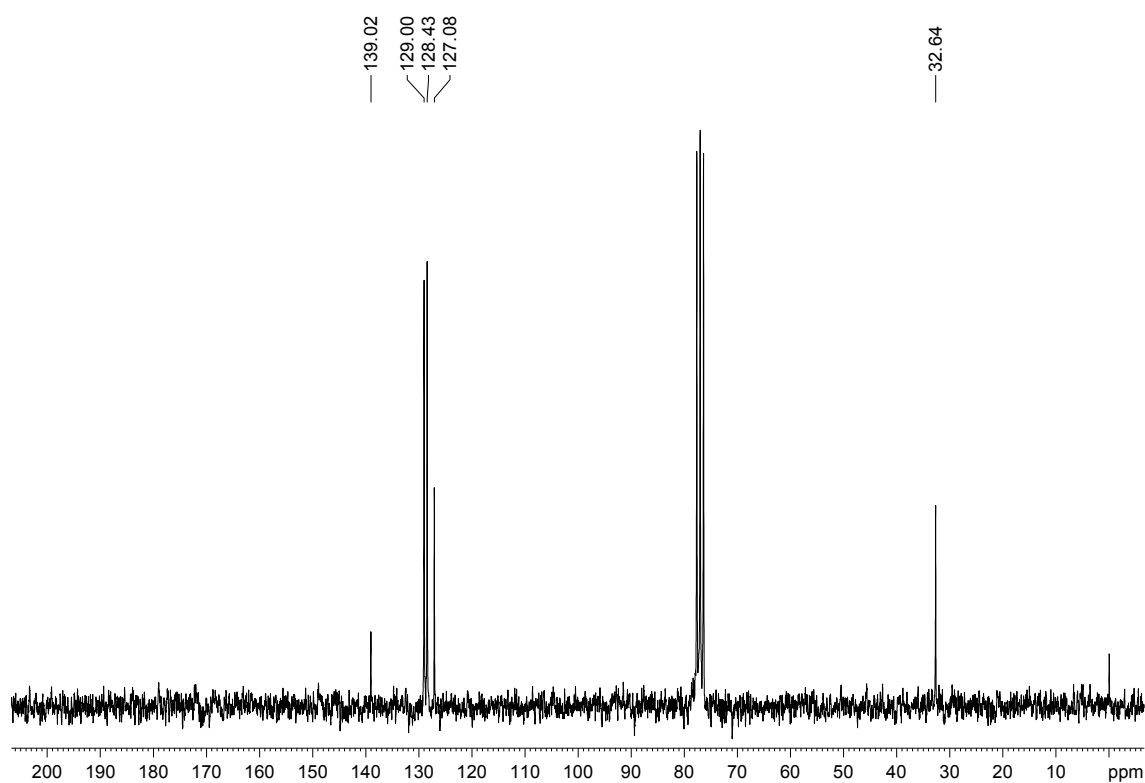


Figura A36: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do disseleneto de dibenzila (**16**)

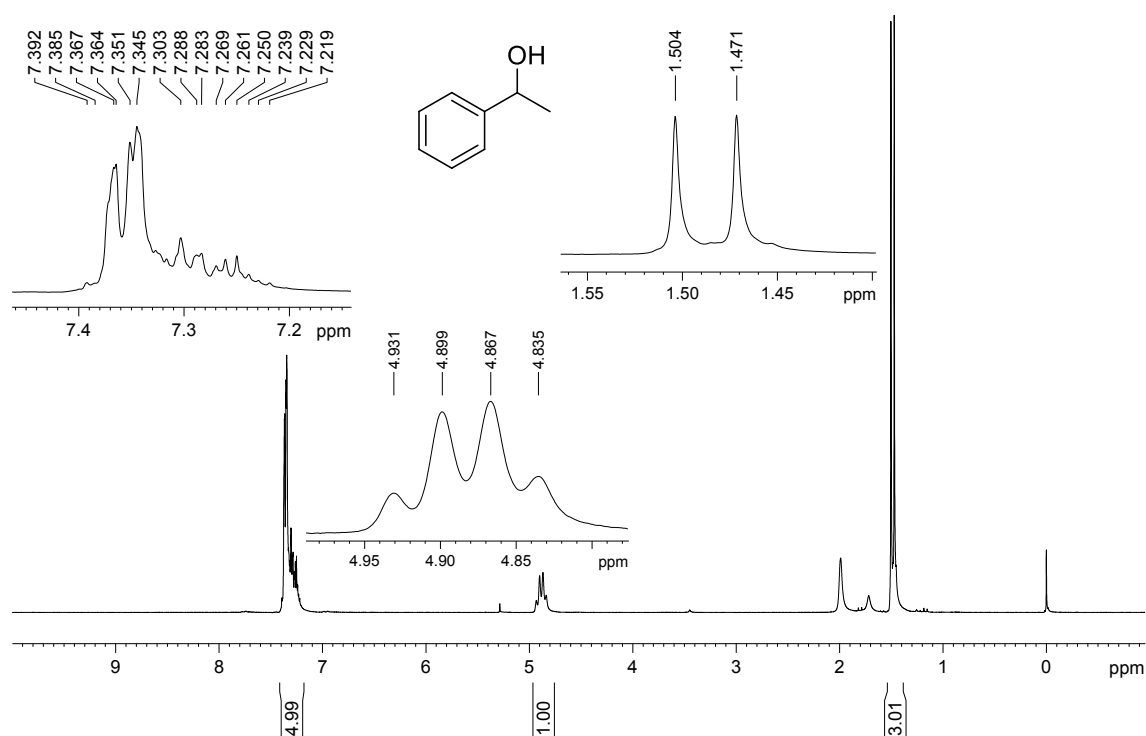


Figura A37: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, TMS, CDCl₃) do 1-feniletanol (**18**)

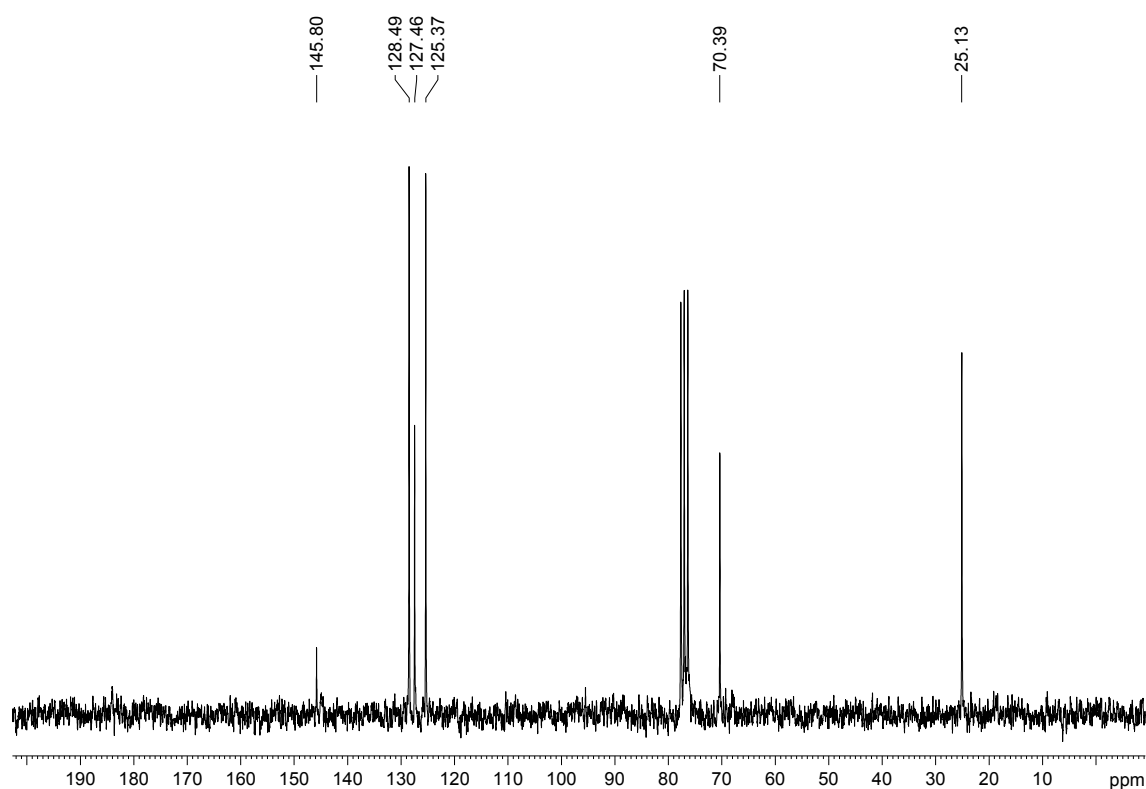


Figura A38: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do 1-feniletanol (**18**)

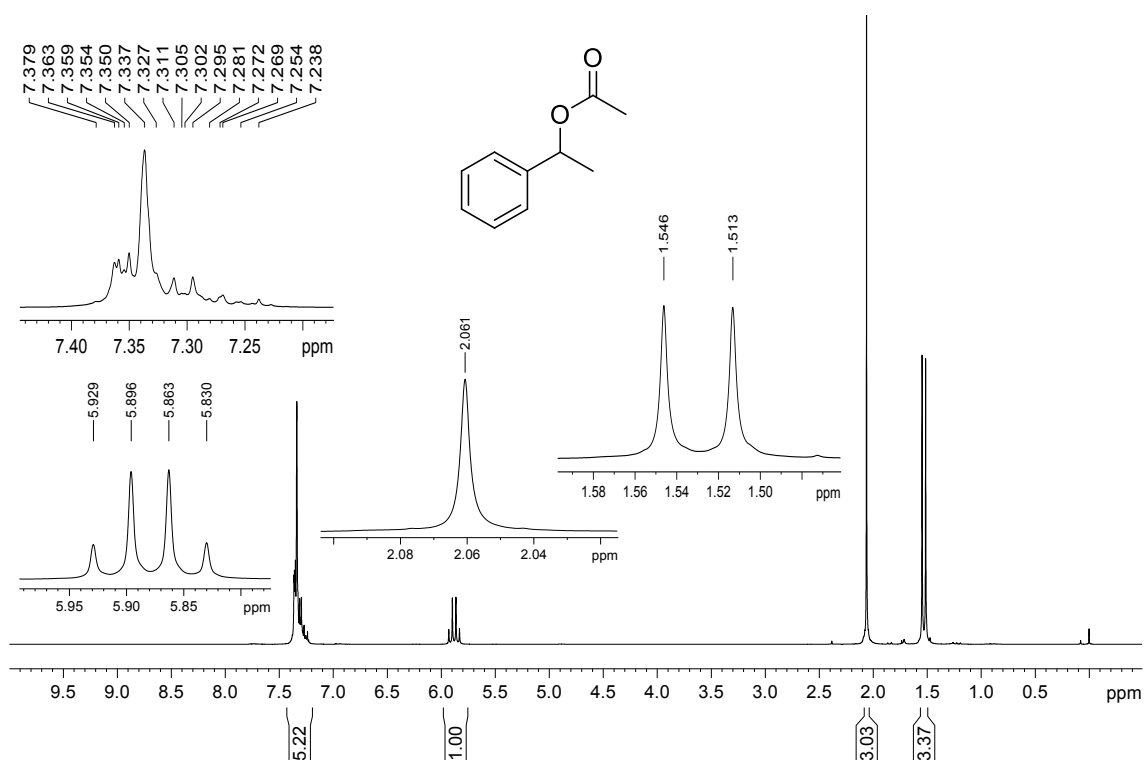


Figura A39: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, TMS, CDCl_3) do acetato de 1-feniletila (**18a**)

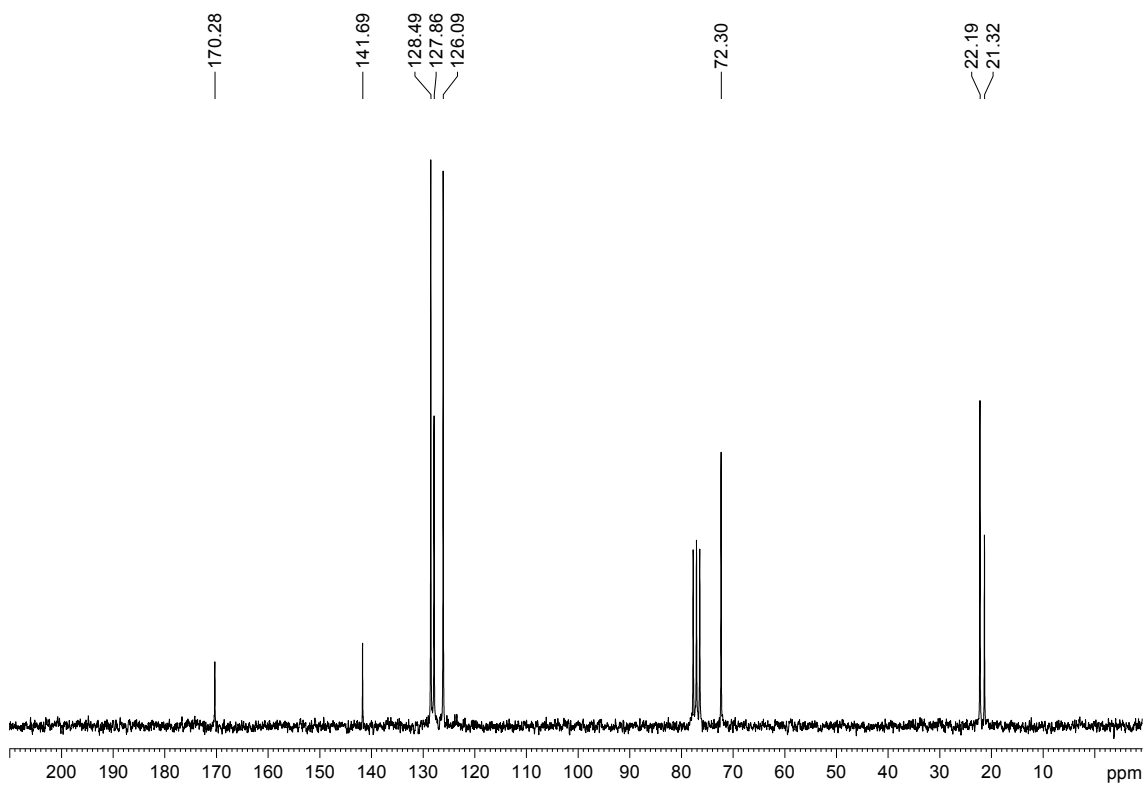


Figura A40: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do acetato 1-feniletila (**18a**)

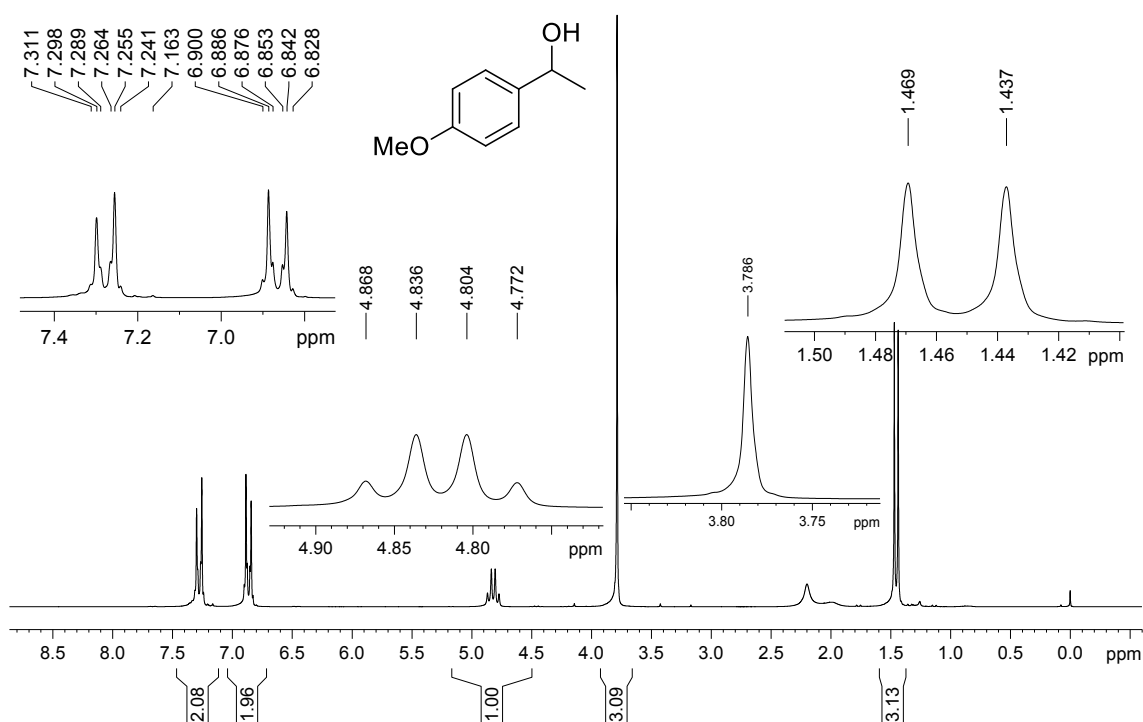


Figura A41: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, TMS, CDCl₃) do 4-metoxi-1-feniletanol (**19**)

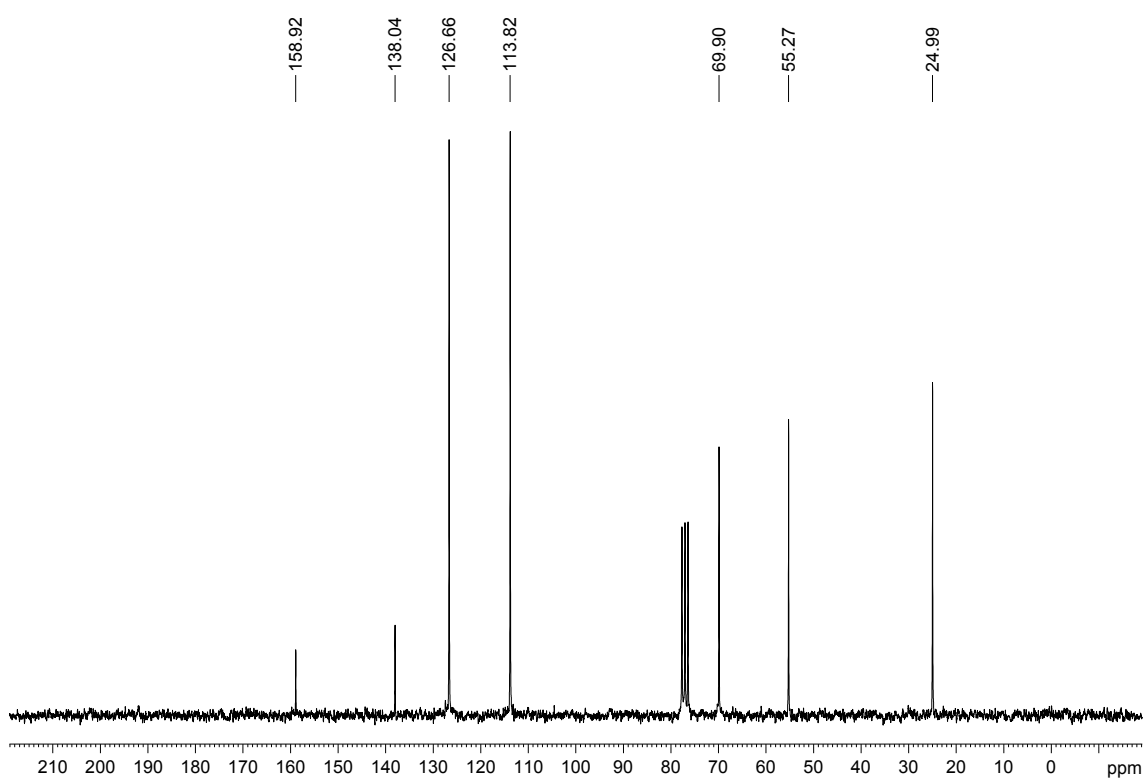


Figura A42: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do 4-metoxi-1-feniletanol (**19**)

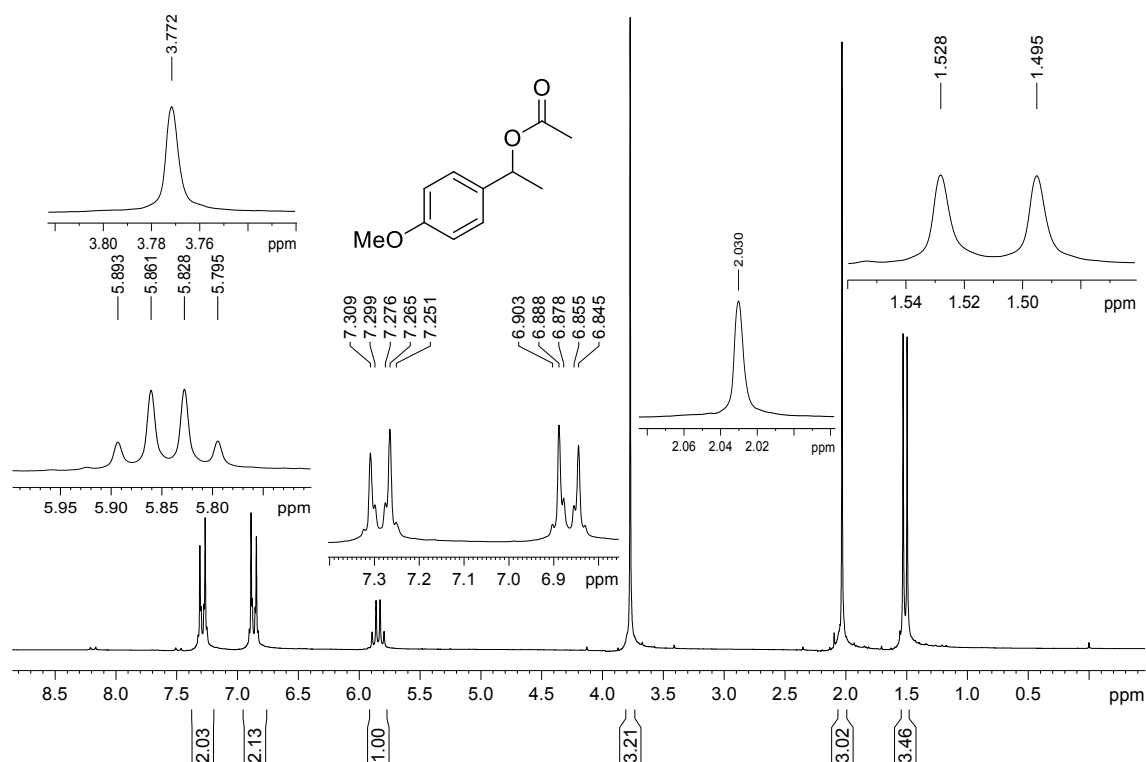


Figura A43: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, TMS, CDCl₃) do acetato de 4-metoxi-1-

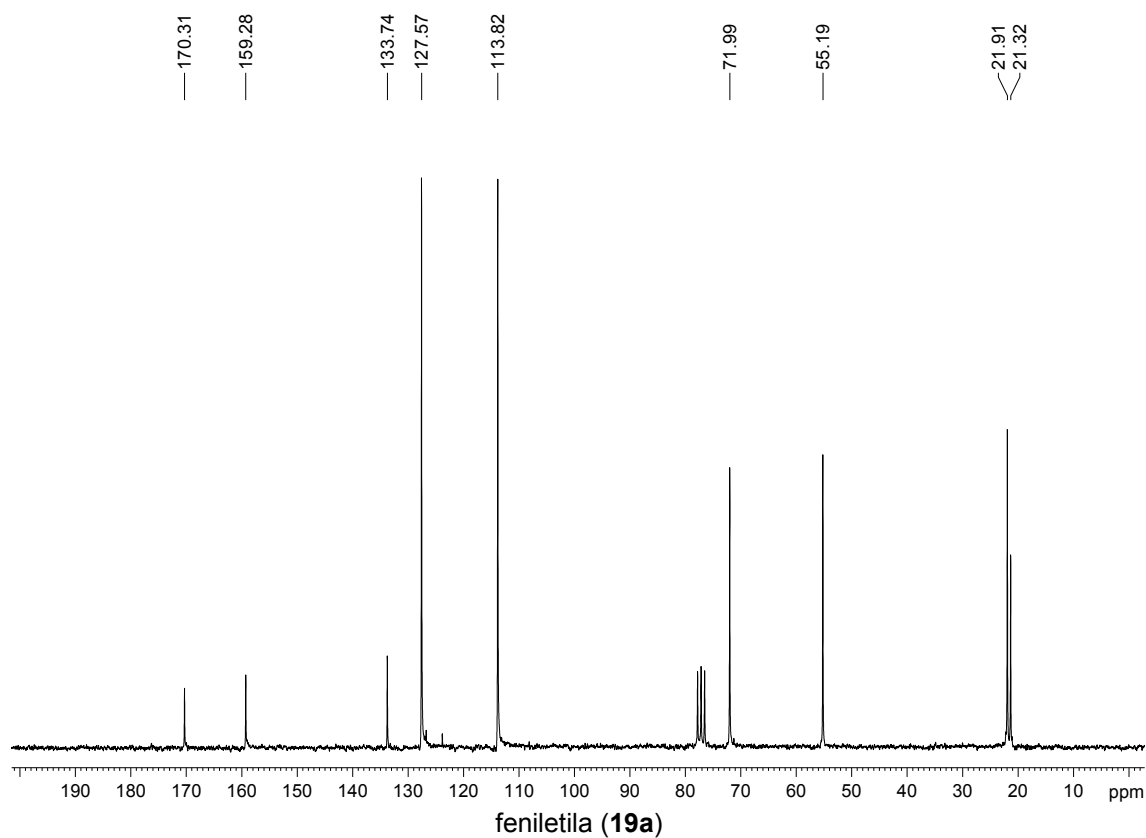


Figura A44: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do acetato de 4-metoxi-1-feniletila (19a)

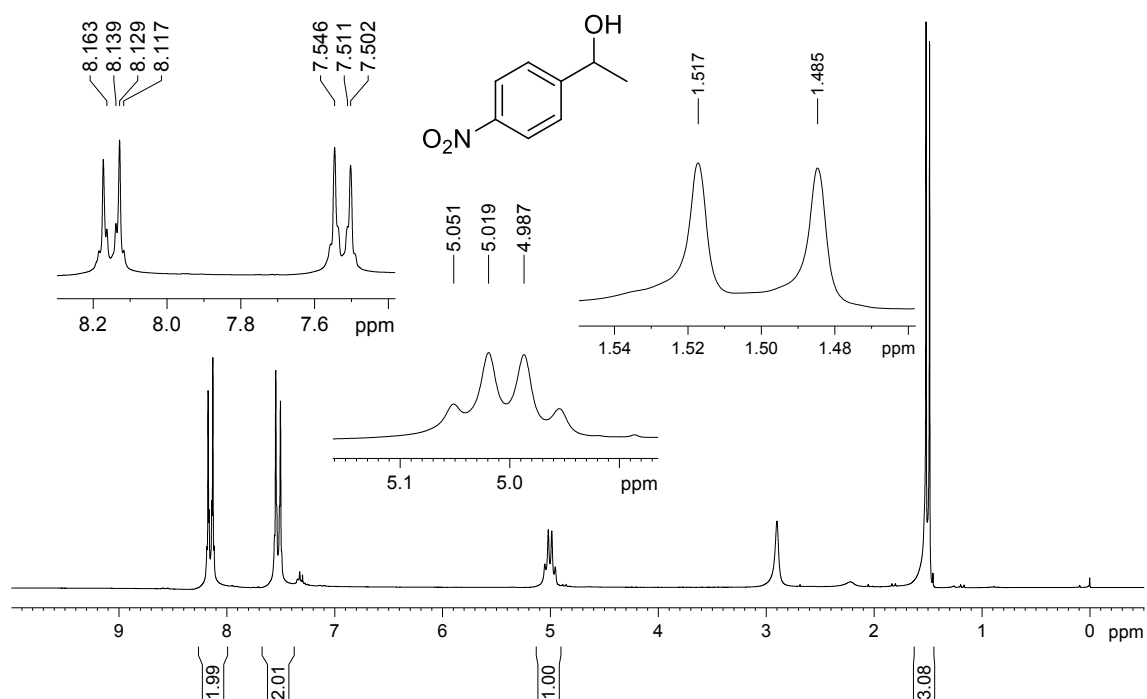


Figura A45: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, TMS, CDCl₃) do 4-nitro-1-feniletanol (20)

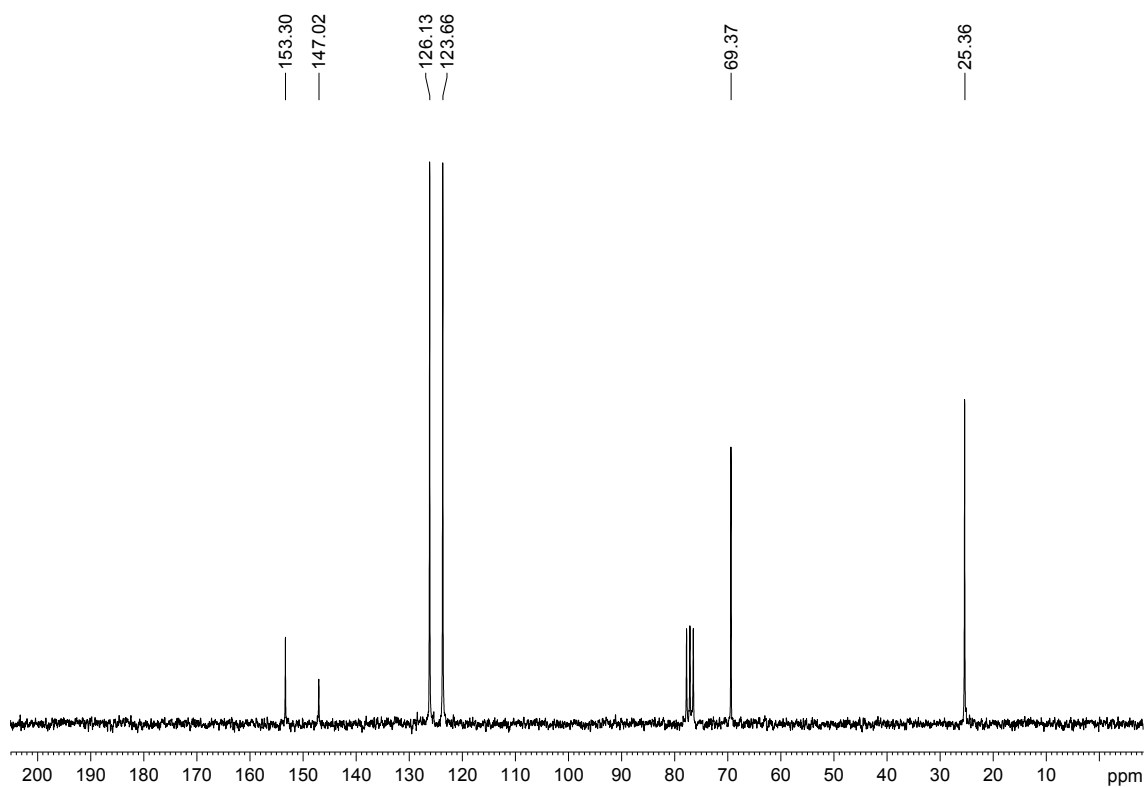


Figura A46: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do 4-nitro-1-feniletanol (20)

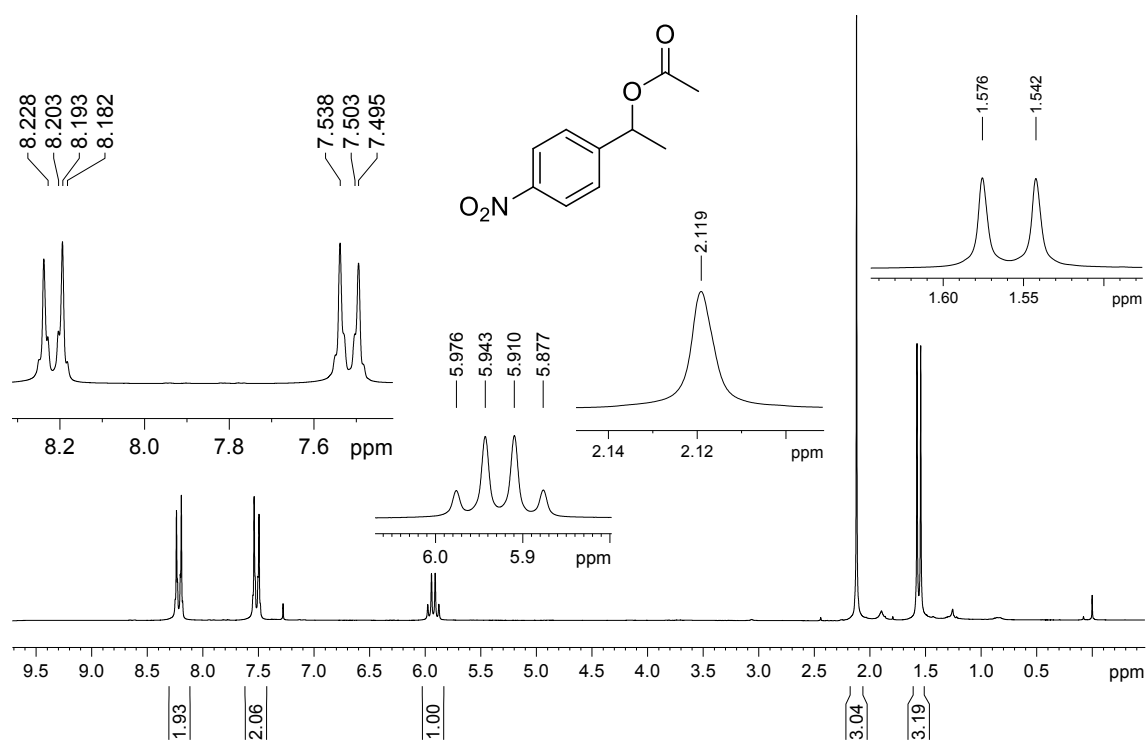


Figura A47: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, TMS, CDCl₃) do acetato de 4-nitro-1-feniletila (20a)

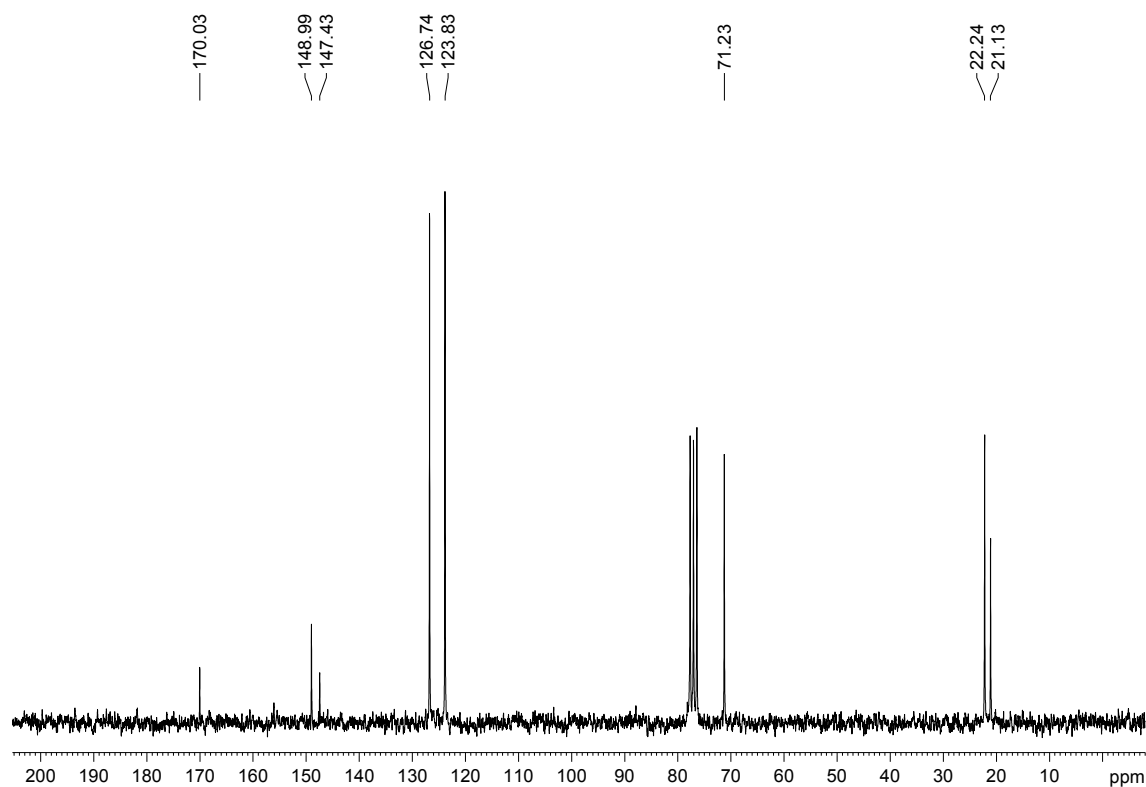


Figura A48: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do acetato de 4-nitro-1-feniletila (20a)

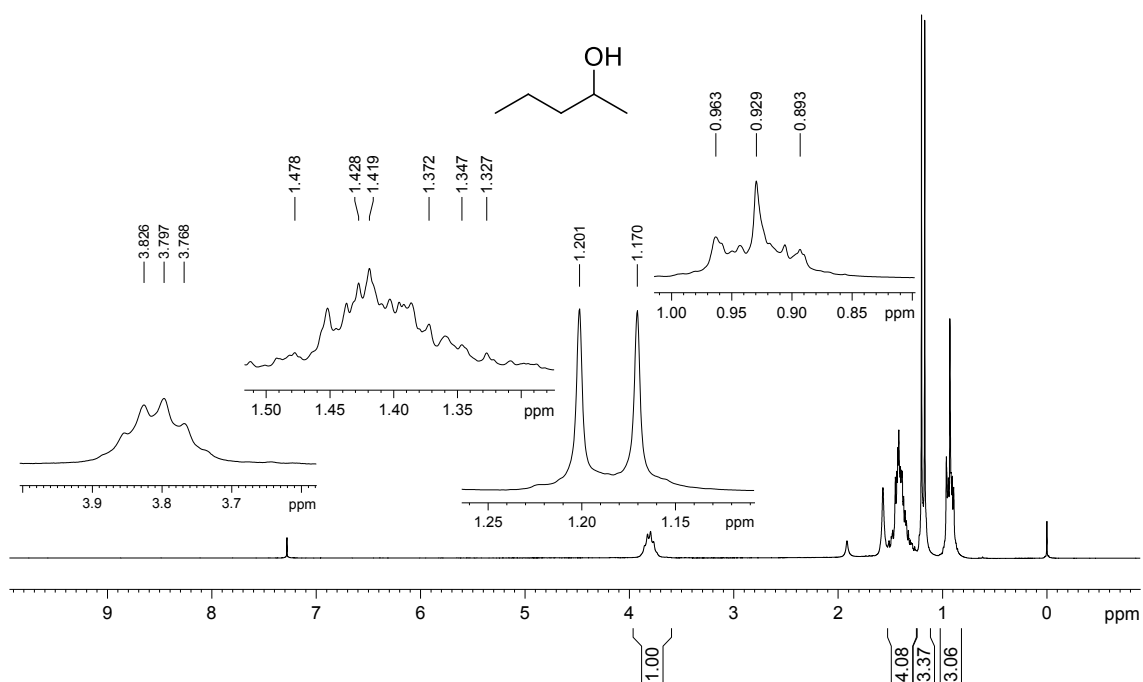


Figura A49: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, TMS, CDCl₃) do pent-2-ol (**21**)

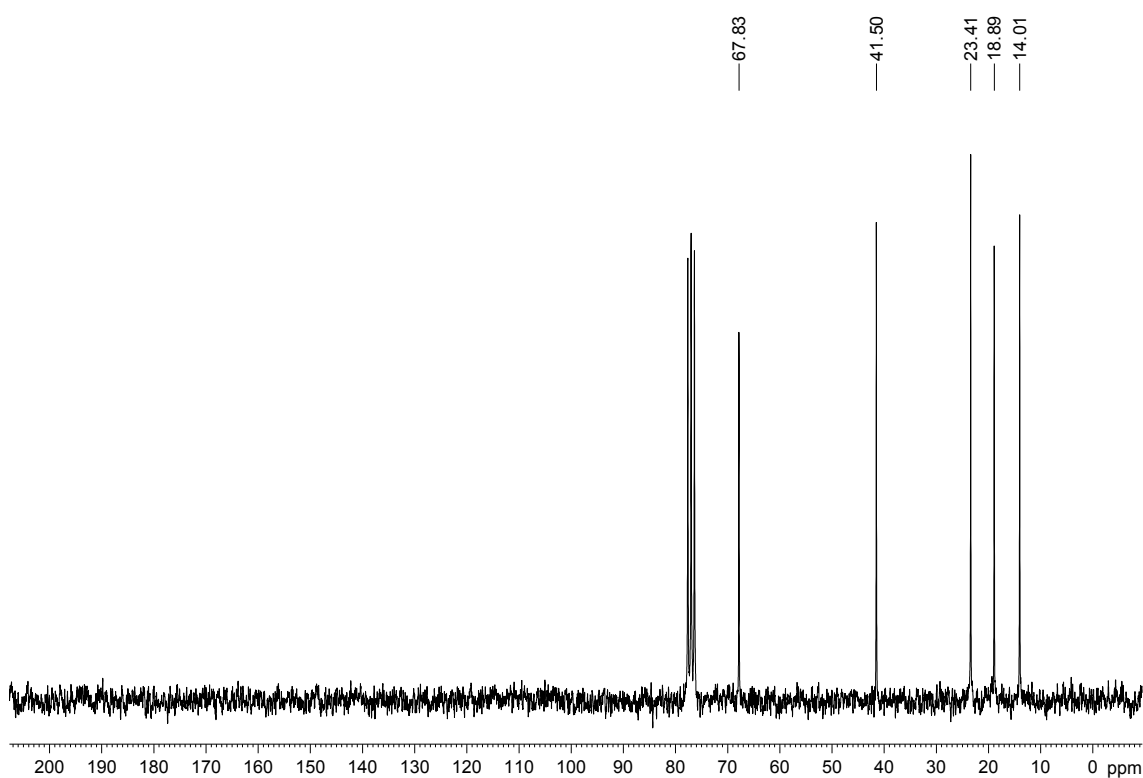


Figura A50: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do pent-2-ol (**21**)

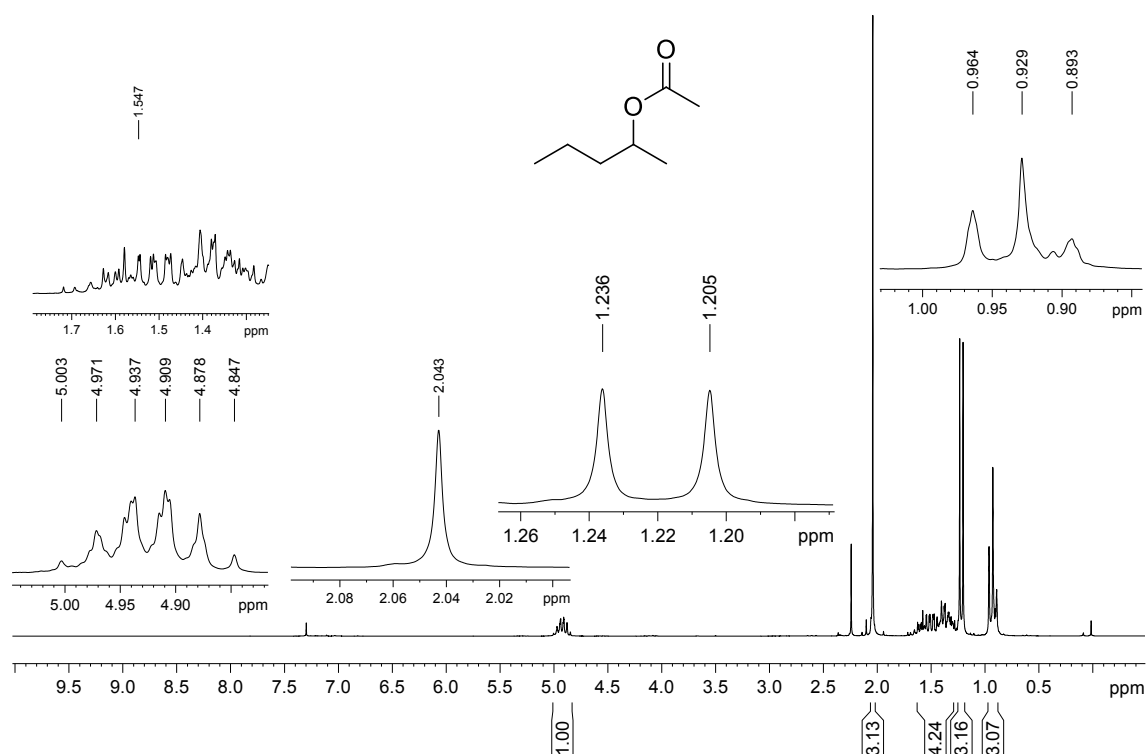


Figura A51: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, TMS, CDCl₃) do acetato de 2-pentila (**21a**)

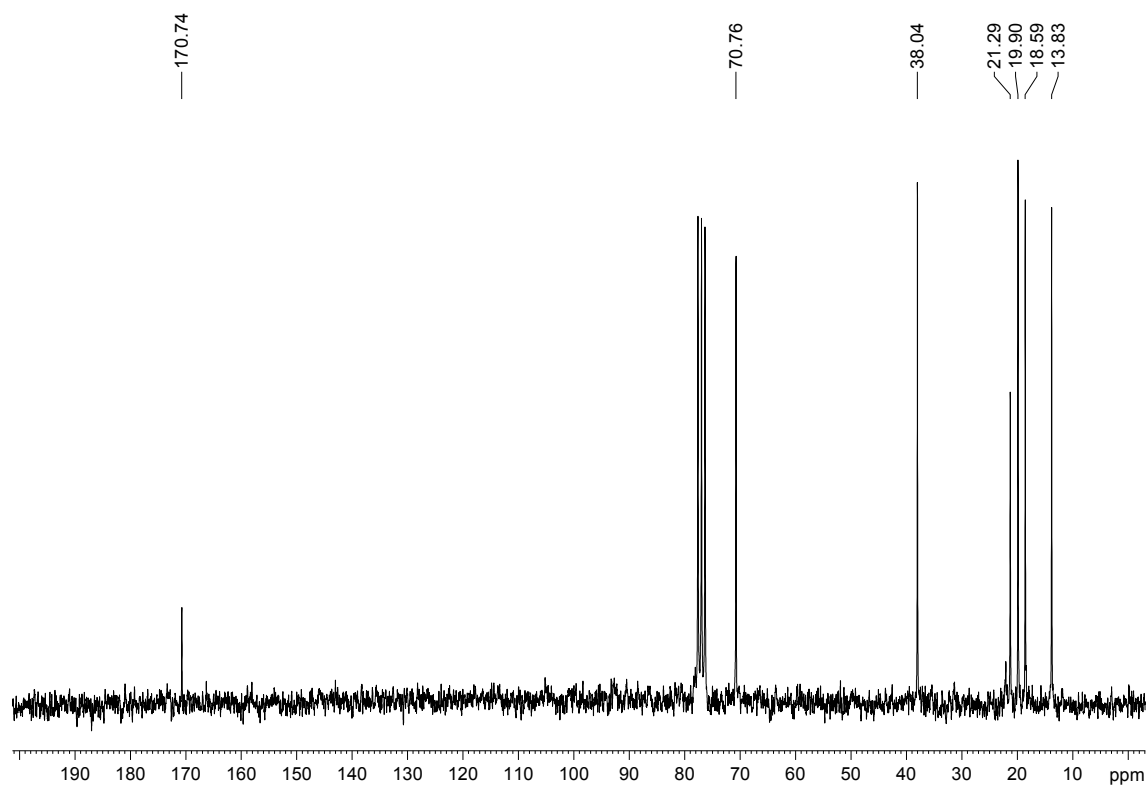


Figura A52: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do acetato de 2-pentila (**21a**)

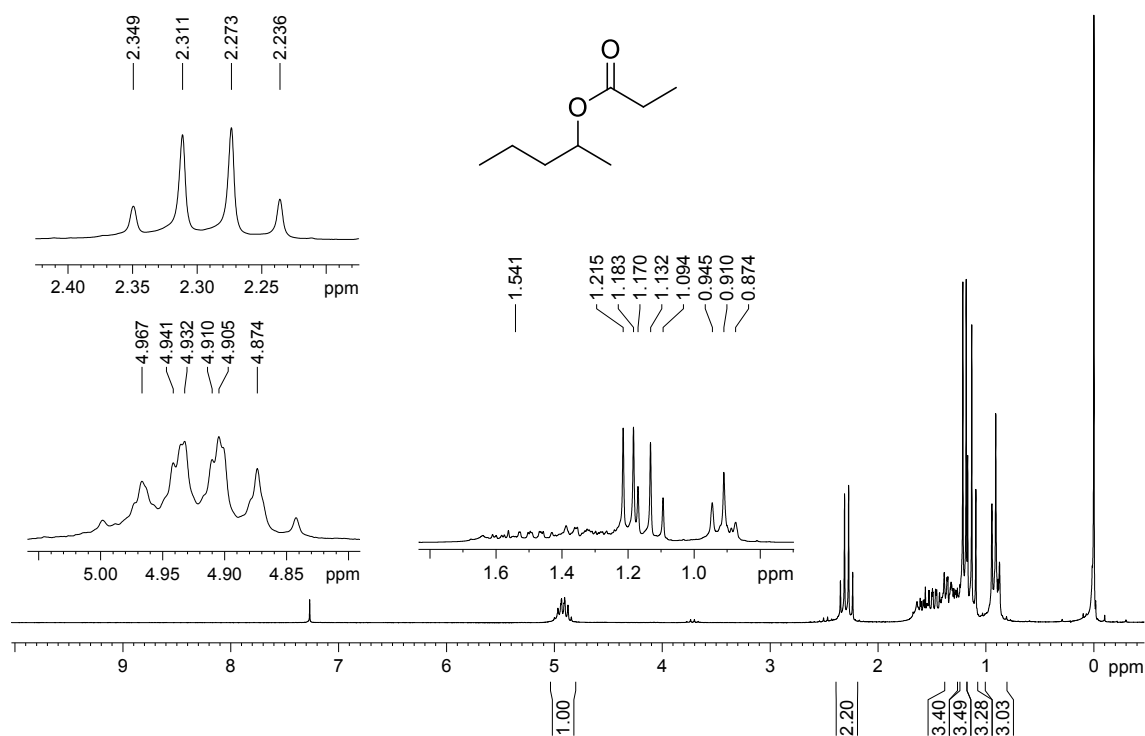


Figura A53: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, TMS, CDCl₃) do propionato de 2-pentila (**21b**)

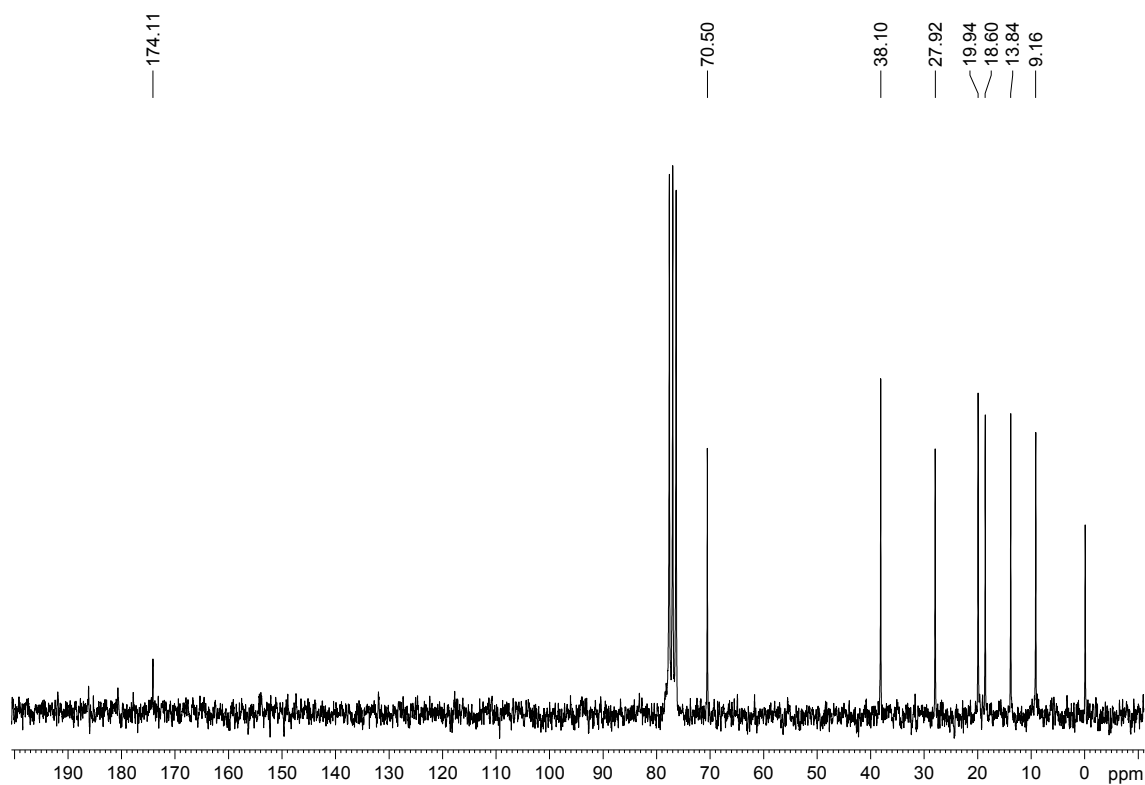


Figura A54: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do propionato de 2-pentila (**21b**)

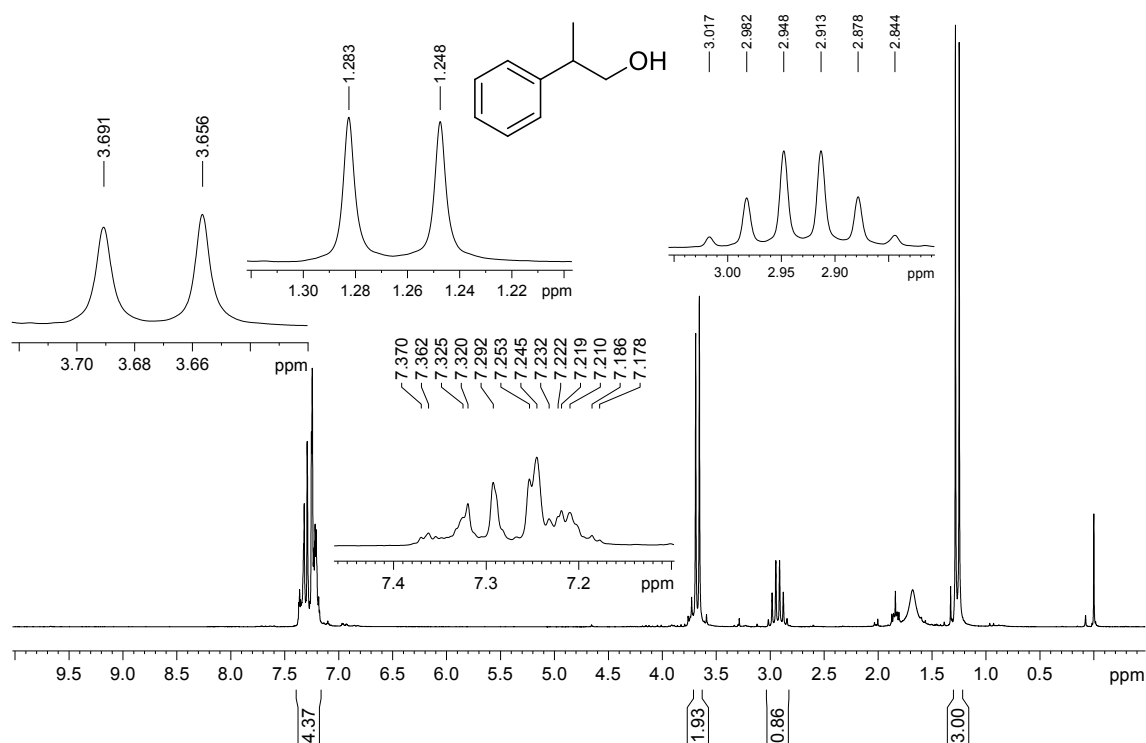


Figura A55: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, TMS, CDCl₃) do 2-fenilpropan-1-ol (22)

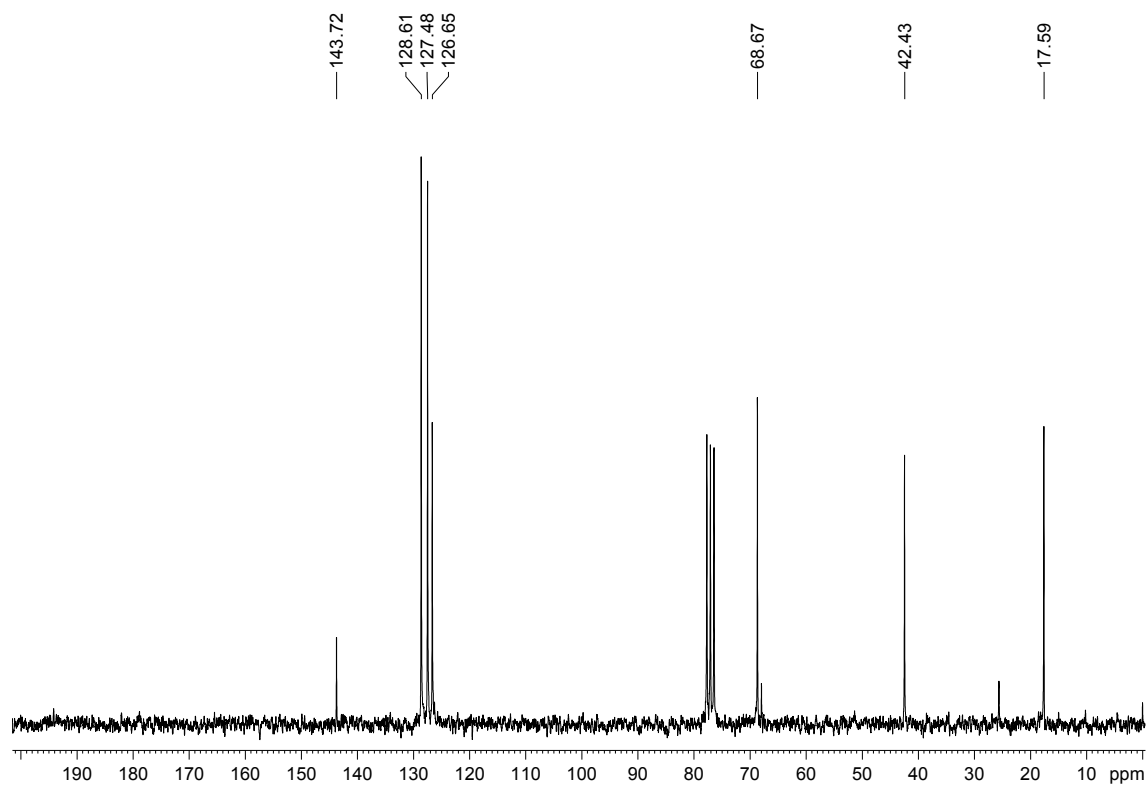


Figura A56: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do 2-fenilpropan-1-ol (22)

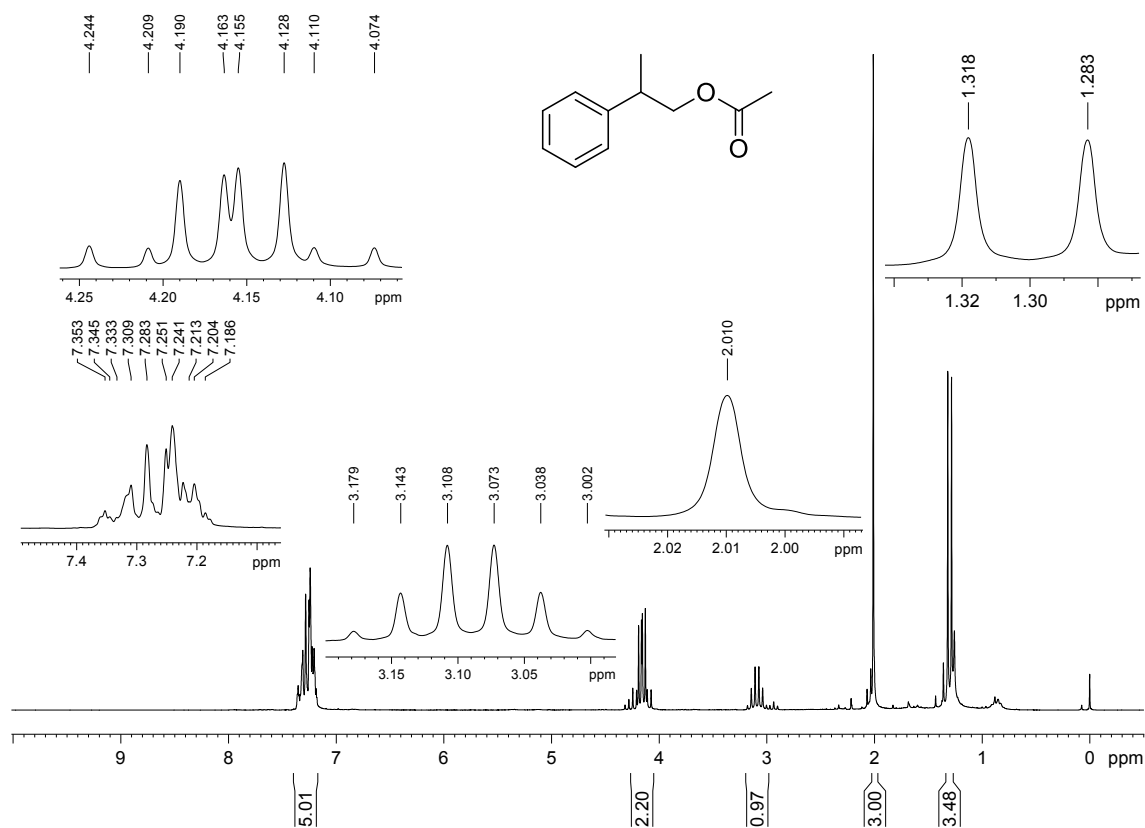


Figura A57: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, TMS, CDCl₃) do acetato do 2-fenilpropila (**22a**)

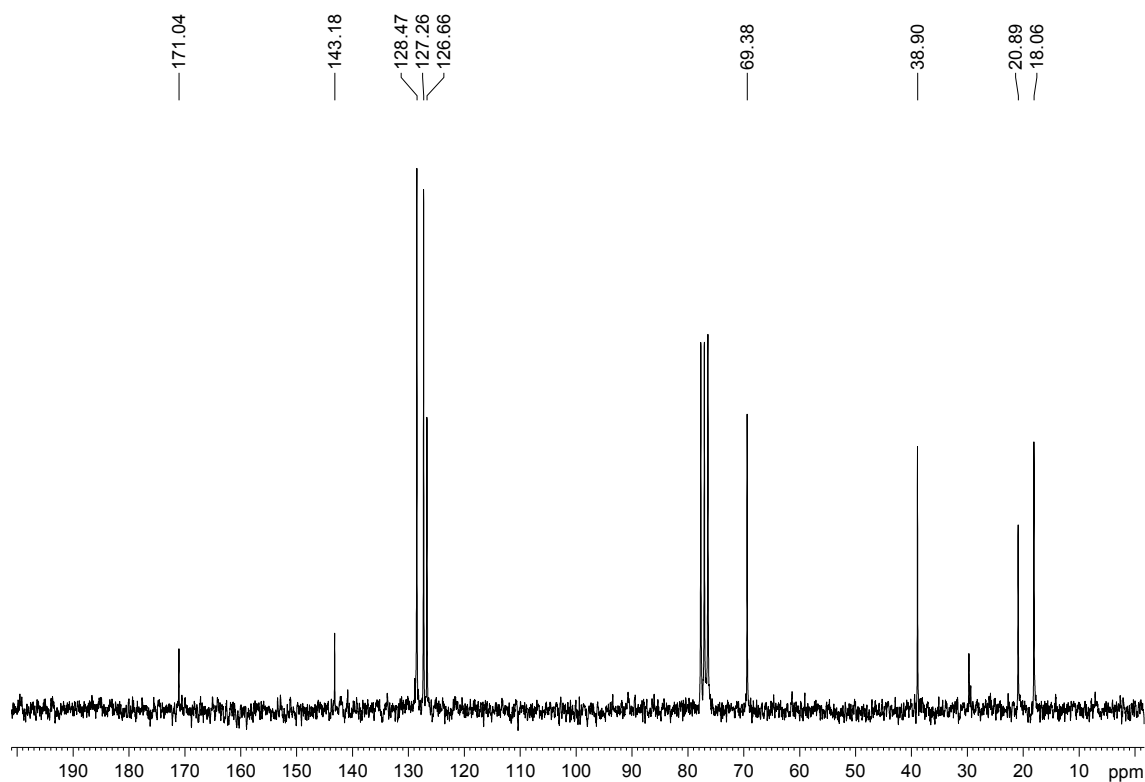


Figura A58: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do acetato do 2-fenilpropila (**22a**)

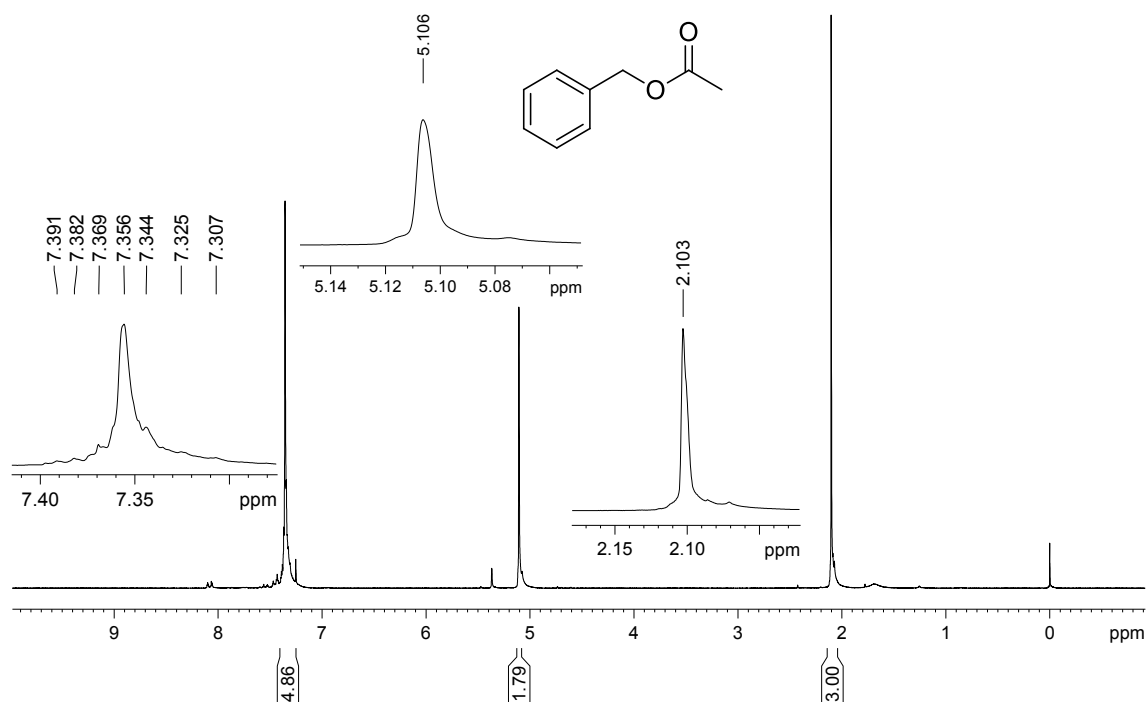


Figura A59: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, TMS, CDCl₃) do acetato de benzila (**42**)

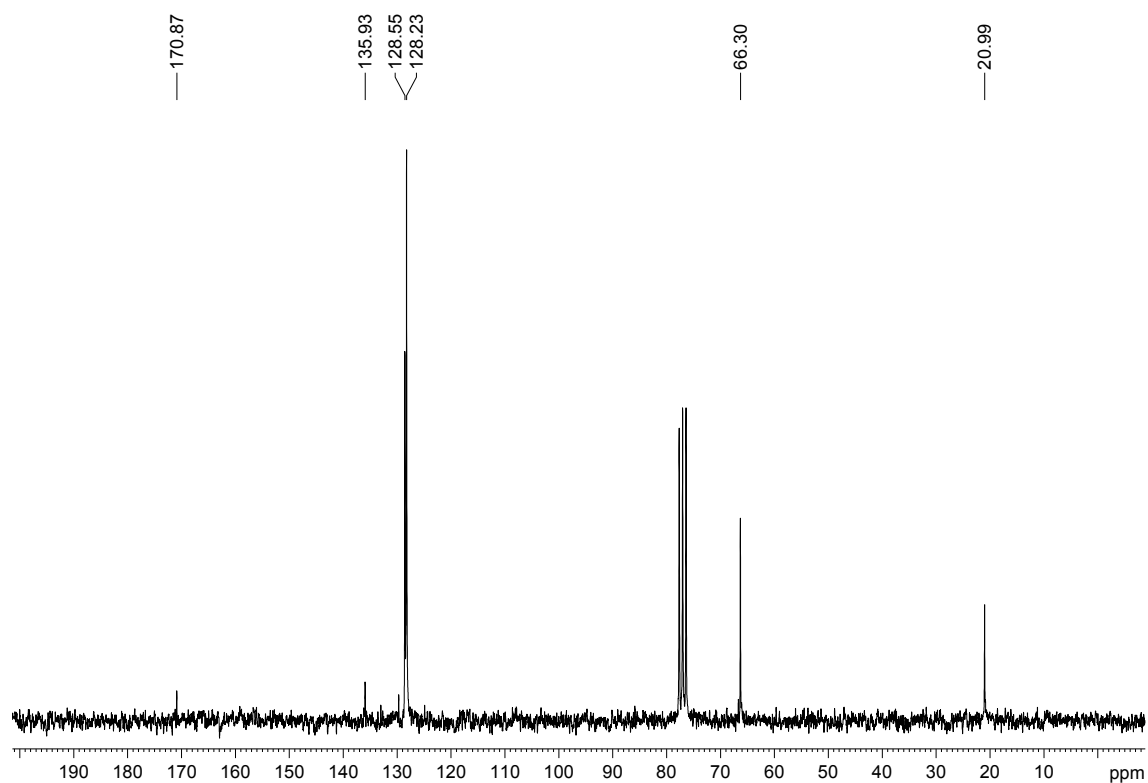


Figura A60: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do acetato de benzila (**42**)

APÊNDICE B: CROMATOGRAMAS SELECIONADOS**SUMÁRIO**

Figura B1: Cromatograma do selenoéster quiral (7)	121
Figura B2: Cromatograma do racemato do 1-feniletanol (18)	121
Figura B3: Cromatograma do 4-metoxi-1-feniletanol (19)	122
Figura B4: Cromatograma do racemato do 4-nitro-1-feniletanol (20)	122
Figura B5: Cromatograma do racemato do acetato de 2-pentila (21a).....	123
Figura B6: Cromatograma do propionato de 2-pentila (21b).....	123
Figura B7: Cromatograma do 2-fenilpropan-1ol (22).....	124

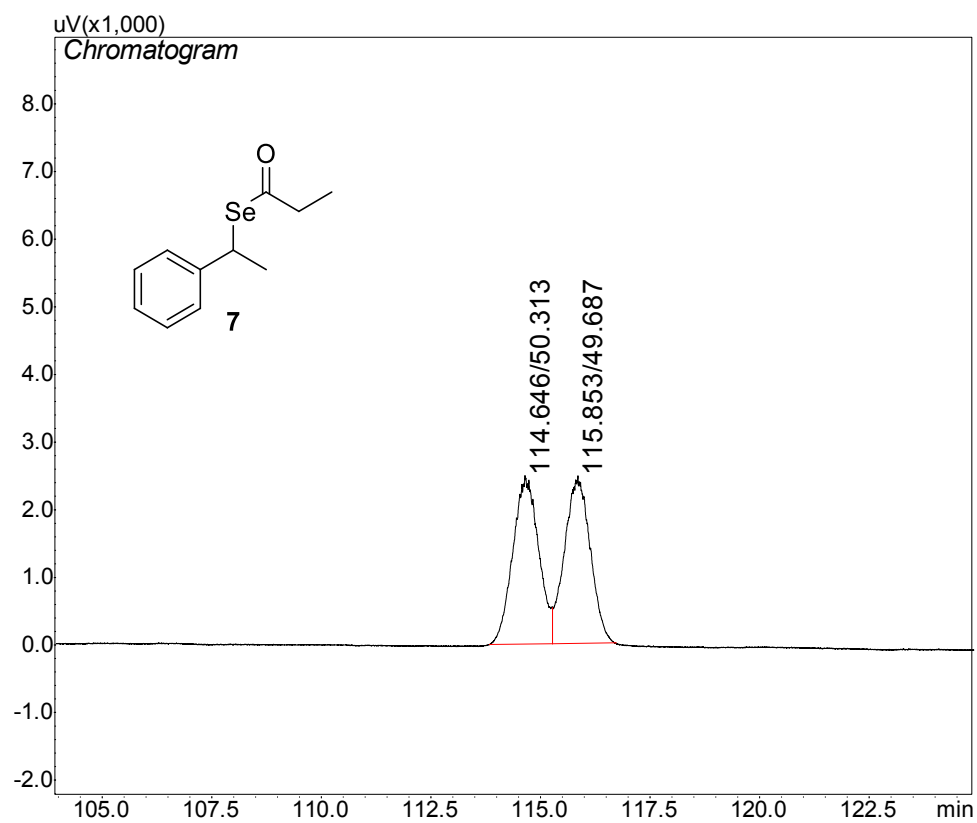


Figura B1: Cromatograma do selenoéster quiral (**7**)

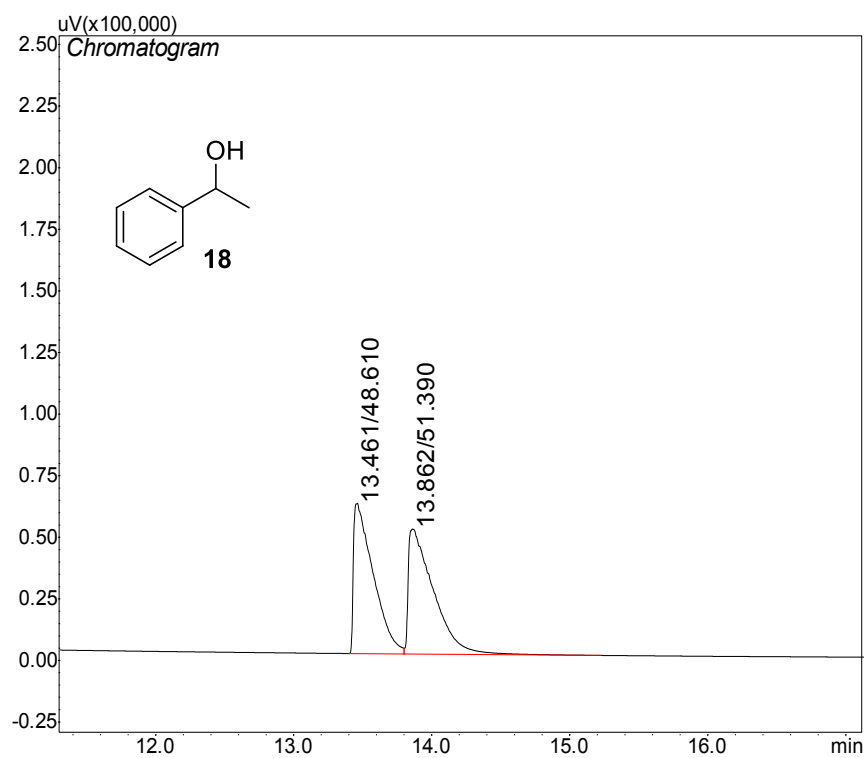


Figura B2: Cromatograma do racemato do 1-feniletanol (**18**)

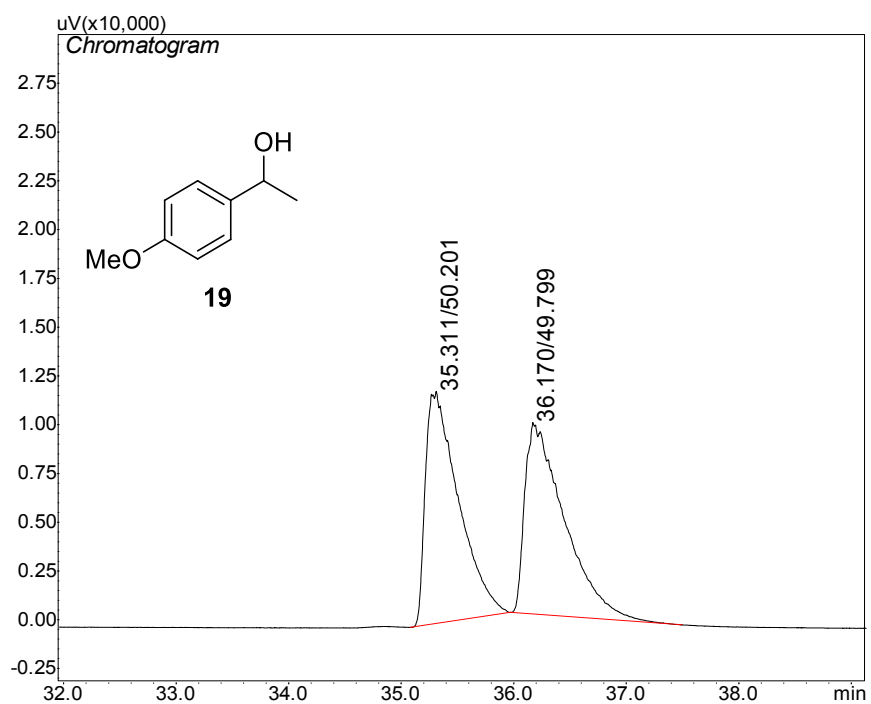


Figura B3: Cromatograma do 4-metoxi-1-feniletanol (**19**)

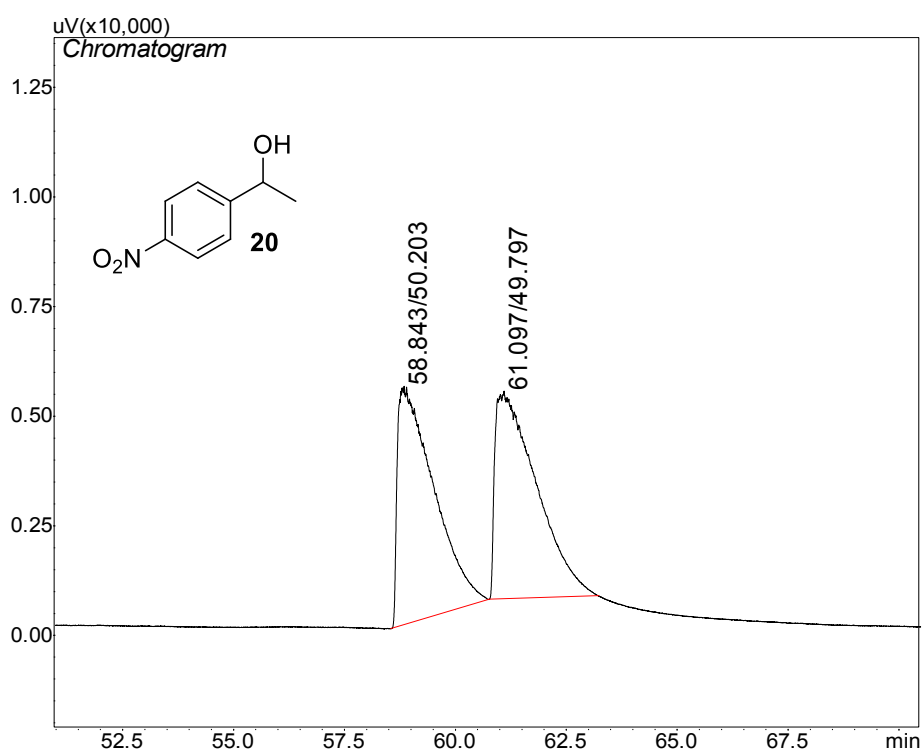


Figura B4: Cromatograma do racemato do 4-nitro-1-feniletanol (**20**)

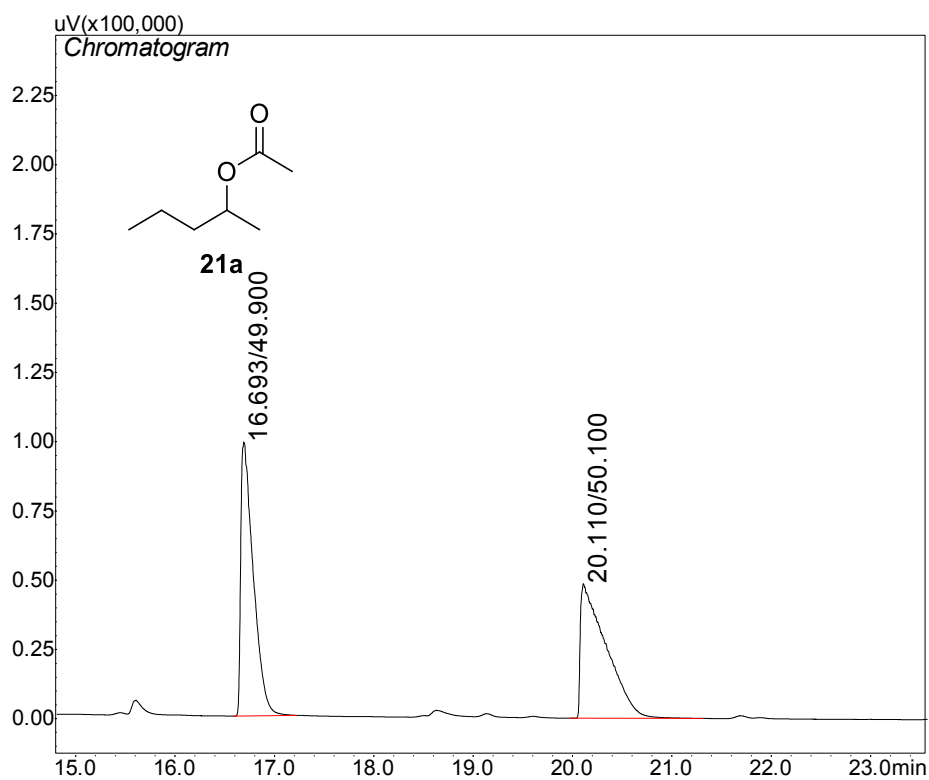


Figura B5: Cromatograma do racemato do acetato de 2-pentila (**21a**)

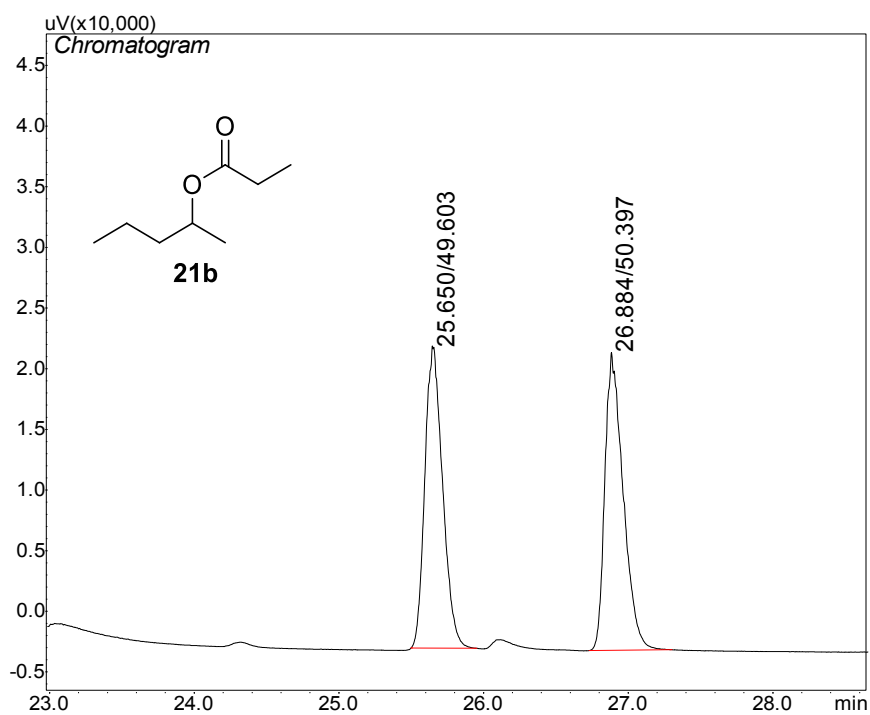


Figura B6: Cromatograma do propionato de 2-pentila (**21b**)

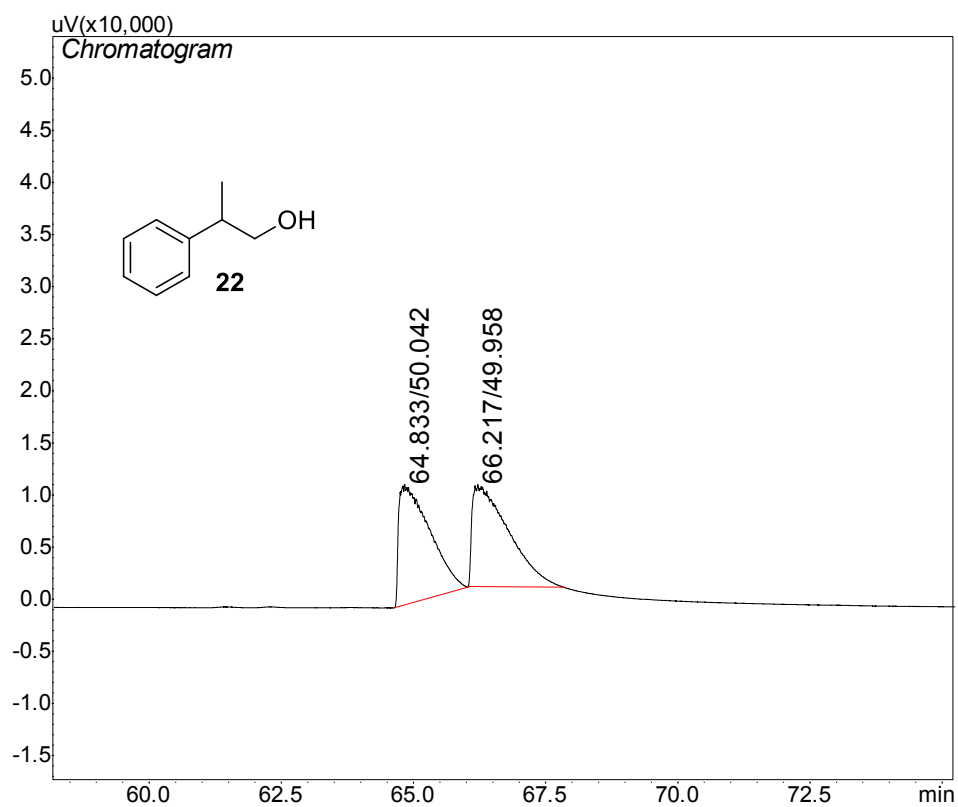


Figura B7: Cromatograma do 2-fenilpropan-1ol (**22**)